

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-203871

(P2004-203871A)

(43) 公開日 平成16年7月22日 (2004.7.22)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

C 07 D 213/81

C 07 D 213/81

4 C 055

A 61 K 31/4375

A 61 K 31/4375

4 C 063

A 61 K 31/4418

A 61 K 31/4418

4 C 065

A 61 K 31/4439

A 61 K 31/4439

4 C 086

A 61 K 31/444

A 61 K 31/444

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-414006 (P2003-414006)

(22) 出願日 平成15年12月12日 (2003.12.12)

(31) 優先権主張番号 特願2002-361550 (P2002-361550)

(32) 優先日 平成14年12月13日 (2002.12.13)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(74) 代理人 100089200

弁理士 長井 省三

(74) 代理人 100098501

弁理士 森田 拓

(74) 代理人 100109357

弁理士 矢野 恵美子

(72) 発明者 岩田 正洋

茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製  
薬株式会社内

(72) 発明者 河野 則征

茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製  
薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

## (57) 【要約】

【課題】 4型ホスホジエステラーゼが関与する呼吸器疾患、殊に気管支 息や慢性閉塞性肺疾患等の予防・治療に有用な医薬組成物を提供すること。

【解決手段】 6位にアルコキシ基等で置換されていてもよいフェニル基を、2位にN-置換カルバモイル基又は窒素原子で結合する含窒素ヘテロ環-カルボニル基をそれぞれ有するピリジン誘導体又はその塩が、強力且つ選択的な4型ホスホジエステラーゼ阻害活性を有することを発見し、医薬上有用であることを見出した。

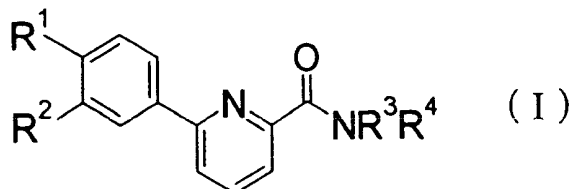
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

一般式 (I) で示されるピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

## 【化1】



10

(式中の記号は以下の意味を示す。

$R^1$  及び  $R^2$  : 同一又は互いに異なって、H、ハロゲン、低級アルキル、O 低級アルキル、O (ハロゲンで置換された低級アルキル)、 $NH_2$ 、NH 低級アルキル、N(低級アルキル)<sub>2</sub>、NHC O 低級アルキル、O 低級アルキレン NH 低級アルキル、O 低級アルキレン N(低級アルキル)<sub>2</sub>、O 低級アルキレン  $CO_2R^0$ 、O 低級アルキレン 炭化水素環又は O 低級アルキレン ヘテロ環、或いは  $R^1$  及び  $R^2$  が一体となって O 低級アルキレン O、

$R^0$  : H、低級アルキル又は  $CH_2$  (置換されていてもよいフェニル)、

$R^3$  : 低級アルケニル、低級アルキニル、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン  $R^{51}$ 、低級アルキレン  $CO_2R^0$ 、低級アルキレン N( $R^0$ ) 低級アルキル、 $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$ 、低級アルキレン  $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$  又は O  $R^0$ 、

20

$R^4$  : H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン  $R^{51}$ 、低級アルキレン  $CO_2R^0$ 、低級アルキレン N( $R^0$ ) 低級アルキル、 $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$  又は低級アルキレン  $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$ 、

$R^{51}$  : CO 低級アルキル、CO (置換されていてもよい炭化水素環)、CO (置換されていてもよいヘテロ環)、CO 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、CO 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、CN、OH、O 低級アルキル、O (置換されていてもよい炭化水素環)、O (置換されていてもよいヘテロ環)、O 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、O 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、S 低級アルキル、S (置換されていてもよい炭化水素環)、S (置換されていてもよいヘテロ環)、S 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、S 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、NH( $R^0$ )、N( $CH_3$ )<sub>2</sub>、N( $C_2H_5$ )<sub>2</sub>、N( $R^0$ ) (置換されていてもよい炭化水素環)、N( $R^0$ ) (置換されていてもよいヘテロ環)、N( $R^0$ ) 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、N( $R^0$ ) 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、N( $R^0$ ) CO 低級アルキル、N( $R^0$ ) CO (置換されていてもよい炭化水素環)、N( $R^0$ ) CO (置換されていてもよいヘテロ環)、N( $R^0$ ) CO 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、N( $R^0$ ) CO 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、N( $R^0$ ) CO O 低級アルキル、N( $R^0$ ) CO O 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環) 又は N( $R^0$ ) CO O 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、

30

40

$R^{53}$ 、 $R^{54}$  及び  $R^{55}$  : 同一又は互いに異なって、H、低級アルキル、 $CO_2R^0$ 、CON( $R^0$ )( $R^{56}$ )、 $R^{51}$ 、又は  $R^{56}$ 、

$R^{56}$  : 置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン  $R^{51}$  又は低級アルキレン  $CO_2R^0$ 、

或いは、 $NR^3R^4$  において、 $R^3$  と  $R^4$  が結合する N と一体となって、置換されていてもよい含

50

窒素ヘテロ環。

但し、以下の化合物を除く：

(1)  $R^4$ が $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルキレンフェニル、フェニル、ビリジル、ビリミジル、チアゾリル、又はオキサゾリルのとき、 $R^3$ が $C_{1-6}$ アルキル、( $C_{1-4}$ アルキル又はハロゲンで置換されていてもよいフェニル)、 $CH(R^{00})CO_2R^{00}$ 、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルキレンフェニル、 $C_{2-5}$ アルキレン $N(CH_3)(C_4H_9)$ 、或いは $C_{2-5}$ アルキレン $N(C_2H_5)(C_3H_7)$ である化合物 ( $R^{00}$ は、同一又は互いに異なってH又は $C_{1-4}$ アルキル。)

(2)  $R^4$ がHのとき、 $R^3$ がOH、 $C_{1-6}$ アルキル、( $C_{1-4}$ アルキル又はハロゲンで置換されていてもよいフェニル)、 $CH(R^{00})CO_2R^{00}$ 、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルキレンフェニル、 $C_{2-5}$ アルキレン $N(CH_3)(C_4H_9)$ 、 $C_{2-5}$ アルキレン $N(C_2H_5)(C_3H_7)$ 、ビリジル、ビリミジル、チアゾリル、オキサゾリル或いはテトラゾリルである化合物、及び、

(3)  $NR^3R^4$ において、 $R^3$ と $R^4$ が結合するNと一体となって形成する含窒素ヘテロ環が、(i) 1乃至2個の $C_{1-4}$ アルキル、 $CO_2R^{00}$ 、 $CONH_2$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、オキソ、OH、 $NH_2$ 又は $N(CH_3)_2$ で置換されていてもよく、不飽和化されていてもよい、1ピロリジル又は1ピペリジル；(ii) 不飽和化されていてもよい、4モルホリニル又はチオモルホリン4イル；(iii) 4位がメチル、アセチル又はベンジルで置換されていてもよく、不飽和化されていてもよい、1ピペラジル；又は、(iv) Fで置換されていてもよいキノリン環、である化合物。)

【請求項2】

4型ホスホジエステラーゼ阻害剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

気管支、息の予防又は治療剤である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)の予防又は治療剤である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項6】

ビリジン誘導体が、4(4{4[6(3.4ジメトキシフェニル)ビリジン2カルボニル]ピペラジン1イル}フェニル)モルホリンである請求項1記載の医薬組成物。

【請求項7】

固形製剤である請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

4(4{4[6(3.4ジメトキシフェニル)ビリジン2カルボニル]ピペラジン1イル}フェニル)モルホリンの結晶。

【請求項9】

粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})$ 10.82、12.86、16.96、19.90、21.76及び22.88のピークを有する請求項8記載の結晶。

【請求項10】

粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})$ 11.66、14.92、16.92、19.44、20.10、21.06及び21.90のピークを有する請求項8記載の結晶。

【請求項11】

DSC分析で140～143℃に熱吸収ピーク(補外開始温度(オンセット))を有する請求項8記載の結晶。

【請求項12】

DSC分析で128～131℃に熱吸収ピーク(補外開始温度(オンセット))を有する請求項8記載の結晶。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フェニルビリジン誘導体を有効成分とする医薬、特に4型ホスホジエステラ

ーゼ (PDE4) 阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

これまで気道の可逆的閉塞とされてきた 息は、現在では、多くの炎症細胞が関与する慢性気道炎症に基づく気道過敏・気道閉塞を特徴とする疾患としてとらえられるようになった。その患者数はこれまで増加の一途をたどっており、今後もさらに増えることが予想される。

息の治療には現在、抗炎症薬として吸入ステロイド薬が、また気管支拡張薬としてフロカテロール等の $\beta$ 刺激薬及びアミノフィリンやテオフィリン等のキサンチン誘導体が主に使用されている。

吸入ステロイド薬は、広範な抗炎症作用を有し、息治療薬としての有用性は高いが、適切な吸入方法の指導が必要であることやステロイド抵抗性の息患者の存在などが指摘されている (ASTHMA 13 1. 69 73 (2000)、内科 81. 485 490 (1998))。

気管支拡張薬は、気道平滑筋において細胞内アデノシン3',5'サイクリックヌcleotid (cAMP) の産生酵素であるアデニル酸シクラーゼを活性化し、あるいはcAMPの分解酵素であるホスホジエステラーゼ (PDE) を阻害することにより細胞内のcAMP濃度を上昇させ、気道平滑筋の収縮を緩解するものである (内科 69. 207 214 (1992))。細胞内cAMP濃度の上昇は、気道平滑筋では収縮の抑制を引き起こすことが知られており (Clin. Exp. Allergy, 22. 337 344 (1992)、Drugs of the Future, 17. 799 807 (1992))、息症状の改善に有効である。

しかしながら、キサンチン誘導体は血圧降下や強心作用等の全身性副作用を発現すること (J. Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Res., 10. 551 564 (1985)、J. Pharmacol. Exp. Ther., 257. 741 747 (1991))、また、 $\beta$ 刺激薬は脱感作を生じやすく、使用量が増加すると手指振戦、動悸等の副作用を生ずることが知られている。

【0003】

一方、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、異常な炎症性反応と関連する可逆的ではない気流制限を特徴とする呼吸器疾患であり、現在、世界の死亡原因の第4位であるとされている (Executive summary, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), (2000))。COPDに対する薬物療法としては、現在、息と同様、 $\beta$ 刺激薬や抗コリン薬、アミノフィリンやテオフィリン等のキサンチン誘導体といった気管支拡張薬が一般的に使用されている。また、COPDにおいても気道における慢性炎症の存在が閉塞性障害に大きく関与していることが注目されていることから吸入ステロイド薬も使用されるが、吸入ステロイドによる継続的治療はCOPD患者のFEV1 (forced expiratory volume in one second) の長期低下を改善しないことが報告されており (N. Engl. J. Med. 340. 1948 53 (1999)、Lancet 353. 1819 23 (1999)、BMJ 320. 1297 303 (2000)、N. Engl. J. Med. 343. 1902 9 (2000))、COPDの病態を改善しうる抗炎症薬が切望されている。

【0004】

PDEは少なくともPDE1~7の7ファミリーに分類され、それぞれ分布又は機能に違いがあることが解明されてきた (Proc. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 63. 1 38 (1999))。特にPDE4は、ヌクレオチドの中でもグアノシン3',5'サイクリックヌcleotid (cGMP) に作用することなく、cAMPを特異的に分解するものであり、気道平滑筋及び浸潤細胞の両者でその存在が認められている。

PDE4阻害剤は、モルモットにおける抗原及び血小板活性化因子による好酸球浸潤に対し、抑制作用を示し (Eur. J. Pharmacol., 255. 253 256 (1994))、好酸球からの障害性蛋白 (MBP, ECP) の遊離を抑制する (Br. J. Pharmacol., 115. 39 47 (1995)) ことが報告されている。さらに収縮物質 (ヒスタミン、メサコリン、LTD<sub>4</sub>) による気道平滑筋の収縮に対し抑制作用を示すこと (Br. J. Pharmacol., 113. 1423 1431 (1994))、息に深く関与すると言われているサイトカインであるIL 4の産生を阻害すること (J. Invest. Dermatol., 100. 681 684 (1993))、気道における血管透過性の進に対して抑制作用を発現すること (Fundam. Clin. Pharmacol., 6. 247 249 (1992))、気道過敏症に対して

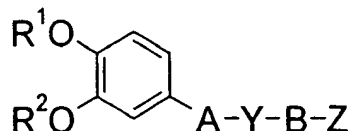
抑制作用を示すこと (Eur. J. Pharmacol., 275, 75-82 (1995)) が報告されている。よって、PDE4阻害剤は 息治療剤として期待されている。

さらにPDE4阻害薬は、COPDにおける気道炎症に関与していると考えられる好中球に対し浸潤抑制作用を有すること (Pulm. Pharmacol. Ther. 2001 Mar; 14(2): 157-164) が報告され、また、臨床試験においてもPDE4阻害薬は、COPD患者の呼吸機能を改善することが示され (Clin. Exp. Allergy, 1999 Jun; 29 Suppl 2: 99-109)、COPD治療薬としても期待されている。

【0005】

特許文献1には、PDE4阻害活性を有する化合物として下記化合物が開示されている。

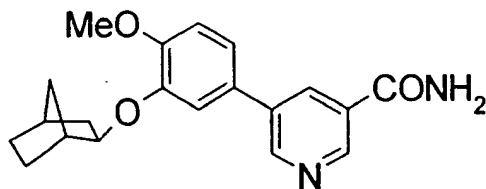
【化2】



〔式中、A、Y及びBは結合等を、ZはR³で置換されていてもよいピリジン環等を、R³はCONR⁴R⁵等を意味し、R⁴はH、C₁-₆アルキル、C₁-₄アルキルもしくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル、CH(R⁷)CO₂R⁶、C₃-₇シクロアルキル、C₁-₄アルキレン フェニル又はC₂-₅アルキレン ジアルキルアミノ (当該ジアルキルアミノ部は炭素数が全部で5個以下)、R⁵はH、C₁-₆アルキル、C₃-₇シクロアルキル、C₁-₄アルキレン フェニル、フェニル、ピリジル、ピリミジル、チアソリル又はオキサソリル、或いはR⁴及びR⁵は結合する窒素原子とともに(1)1乃至2個のC₁-₄アルキル、CO₂R⁷、CONH₂、CON(CH₃)₂、オキソ、OH、NH₂及びN(CH₃)₂から選択される基で置換されていてもよい、飽和又は不飽和5～6員ヘテロ環、(2)環原子として更に、O、S、N(H)、N(CH₃)、N(COCH₃)又はN(CH₂Ph)から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和又は不飽和6員ヘテロ環、あるいは(3)フッ素で置換されていてもよいキノリン環を示す。〕

しかしながら、当該公報の広範なクレームにはフェニルピリジンカルボキサミド誘導体を含むものの、具体的に記載のある化合物は、下記の5 フェニルピリジン 3 カルボキサミドのみである。

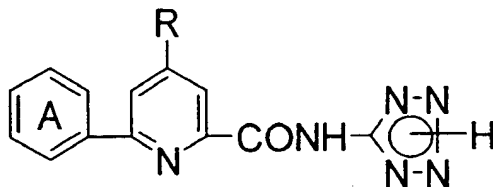
【化3】



【0006】

6 フェニルピリジン 2 カルボキサミド誘導体として、特許文献2には、下記化合物が抗アレルギー作用を有することが開示されている。

【化4】



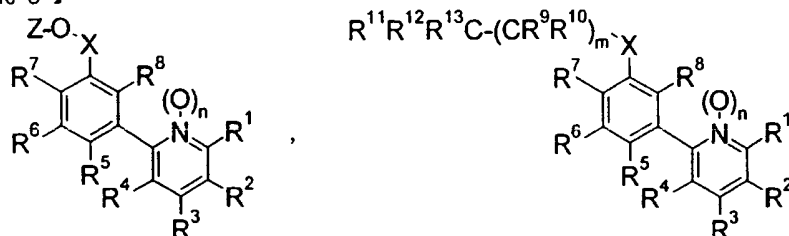
〔式中、Rは水素、ハロゲン、低級アルコキシ等を、Aはフェニル、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ及びOHから選択される置換基を1～3有するフェニル基を示す。〕

しかしながら、当該化合物のPDE4阻害活性に関する記載は無い。

## 【0007】

また、特許文献3及び特許文献4に、除草作用及び植物の乾燥作用を有する下記フェニルピリジンカルボキサミド誘導体が開示されているが、PDE4阻害作用に関しては開示も示唆もない。

## 【化5】



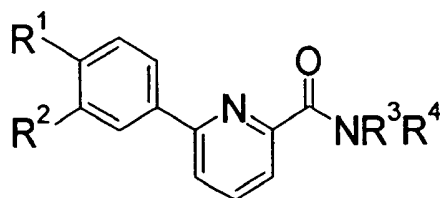
10

(式中、R<sup>1</sup>はCONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-4</sub>アルキル)、CON(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>等を示す。他は当該公報参照。)

## 【0008】

PDE4阻害活性を有するフェニルピリジンカルボキサミド誘導体として、特許文献5に下記化合物

## 【化6】

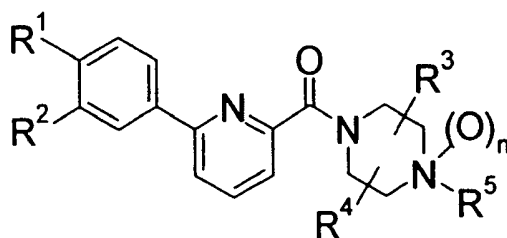


20

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はH、ハロゲン、低級アルキル、0 低級アルキル等、R<sup>3</sup>は低級アルケニル等、R<sup>4</sup>はH、低級アルキル等、或いはNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>において、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合するNと一体となって、置換されているもよい含窒素ヘテロ環を示す。詳細は当該公報参照。)が、特許文献6に下記化合物

30

## 【化7】



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はH、ハロゲン、低級アルキル、0 低級アルキル等、R<sup>3</sup>はH、低級アルキル等を示す。詳細は当該公報参照。)が、それぞれ開示されているものの、特許文献5及び6はいずれも本願優先日後に公開された文献である。

40

## 【0009】

【特許文献1】国際公開第94/12461号パンフレット

【特許文献2】特開昭56-7782号公報

【特許文献3】国際公開第96/21645号パンフレット

【特許文献4】国際公開第96/21646号パンフレット

【特許文献5】特開2003-64057号公報

【特許文献6】国際公開第02/102778号パンフレット

【発明の開示】

50

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0010】

本発明者等は、経口投与可能で、PDE4を良好かつ選択的に阻害し、副作用の少ない気管支 息、COPD等の呼吸器疾患の予防・治療に有用な医薬組成物を提供すること、さらにはこれらを含む医薬を提供することを目的として研究を行った。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0011】

本発明者等は、PDE4に対して阻害活性を有する化合物につき鋭意検討した。その結果、6位にフェニル基を有する新規なピリジン 2 カルボキサミド誘導体が強力かつ選択的なPDE4阻害作用を有することを知見し、本発明を完成した。

10

## 【発明の効果】

## 【0012】

後記式 (I) で示される6位にフェニル基を有する新規なピリジン 2 カルボキサミド誘導体はPDE4の阻害活性に優れていることから、当該化合物を含む医薬組成物は、PDE4が関与する呼吸器疾患（例えば気管支 息（アトピー性 息を含む）、COPD、慢性気管支炎、肺炎性疾患、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）等）の予防・治療剤として有用である。特に気管支 息及びCOPDの予防・治療薬として期待できる。また、当該医薬組成物は、PDE4の関与が知られているその他の疾患、例えばサイトカイン（IL 1、IL 4、IL 6及びTNF（腫 壊死因子））等の関与する疾患（例えば、関節リウマチ、潰 性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌及びウイルス）、循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）等の予防・治療薬としても有用である。

20

更に、本発明の4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリンの結晶、特にα型及びβ型結晶は安定性に優れ、本発明の医薬組成物の製造原体として有用である。中でもβ型結晶は工業的生産における大量合成に適している。

## 【発明を実施するための最良の形態】

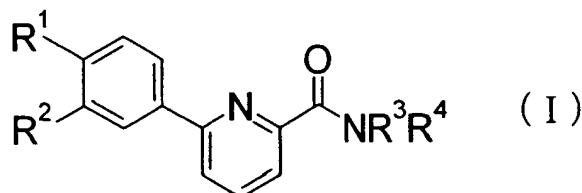
## 【0013】

即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示される新規なピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物、殊に気管支 息やCOPD等の予防・治療薬として有効な医薬組成物に関する。

30

## 【0014】

## 【化8】



40

(式中の記号は以下の意味を示す。)

R¹及びR²：同一又は互いに異なって、H、ハロゲン、低級アルキル、0 低級アルキル、0 (ハロゲンで置換された低級アルキル)、NH₂、NH 低級アルキル、N(低級アルキル)₂、NHC 0 低級アルキル、0 低級アルキレン NH 低級アルキル、0 低級アルキレン N(低級アルキル)₂、0 低級アルキレン CO₂R⁰、0 低級アルキレン 炭化水素環又は0 低級アルキレン ヘテロ環、或いはR¹及びR²が一体となって 0 低級アルキレン 0、

R⁰：H、低級アルキル又はCH₂（置換されていてもよいフェニル）、

R³：低級アルケニル、低級アルキニル、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン R⁵¹、低級アルキレン CO₂R⁰、低級

50

アルキレン  $N(R^0)$  低級アルキル、 $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$ 、低級アルキレン  $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$  又は  $O R^0$ 、

$R^4$  : H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン  $R^{51}$ 、低級アルキレン  $CO_2R^0$ 、低級アルキレン  $N(R^0)$  低級アルキル、 $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$  又は低級アルキレン  $C(R^{53})(R^{54})R^{55}$ 、

$R^{51}$  :  $CO$  低級アルキル、 $CO$  (置換されていてもよい炭化水素環)、 $CO$  (置換されていてもよいヘテロ環)、 $CO$  低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、 $CO$  低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、 $CN$ 、 $OH$ 、 $O$  低級アルキル、 $O$  (置換されていてもよい炭化水素環)、 $O$  (置換されていてもよいヘテロ環)、 $O$  低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、 $O$  低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、 $S$  低級アルキル、 $S$  (置換されていてもよい炭化水素環)、 $S$  (置換されていてもよいヘテロ環)、 $S$  低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、 $S$  低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、 $NH(R^0)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(C_2H_5)_2$ 、 $N(R^0)$  (置換されていてもよい炭化水素環)、 $N(R^0)$  (置換されていてもよいヘテロ環)、 $N(R^0)$  低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、 $N(R^0)$  低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、 $N(R^0)CO$  低級アルキル、 $N(R^0)CO$  (置換されていてもよい炭化水素環)、 $N(R^0)CO$  (置換されていてもよいヘテロ環)、 $N(R^0)CO$  低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、 $N(R^0)CO$  低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、 $N(R^0)CO O$  低級アルキル、 $N(R^0)CO O$  低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環) 又は  $N(R^0)CO O$  低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、

$R^{53}$ 、 $R^{54}$  及び  $R^{55}$  : 同一又は互いに異なって、H、低級アルキル、 $CO_2R^0$ 、 $CON(R^0)(R^{56})$ 、 $R^{51}$ 、又は  $R^{56}$ 、

$R^{56}$  : 置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン  $R^{51}$  又は低級アルキレン  $CO_2R^0$ 、

或いは、 $NR^3R^4$  において、 $R^3$  と  $R^4$  が結合する  $N$  と一体となって、置換されていてもよい含窒素ヘテロ環。

但し、以下の化合物を除く :

(1)  $R^4$  が  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキレン フェニル、フェニル、ビリジル、ビリミジル、チアゾリル、又はオキサゾリルのとき、 $R^3$  が  $C_{1-6}$  アルキル、( $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲンで置換されていてもよいフェニル)、 $CH(R^{00})CO_2R^{00}$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキレン フェニル、 $C_{2-5}$  アルキレン  $N(CH_3)(C_4H_9)$ 、或いは  $C_{2-5}$  アルキレン  $N(C_2H_5)(C_3H_7)$  である化合物 ( $R^{00}$  は、同一又は互いに異なって H 又は  $C_{1-4}$  アルキル。)

(2)  $R^4$  が H のとき、 $R^3$  が  $OH$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、( $C_{1-4}$  アルキル又はハロゲンで置換されていてもよいフェニル)、 $CH(R^{00})CO_2R^{00}$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキレン フェニル、 $C_{2-5}$  アルキレン  $N(CH_3)(C_4H_9)$ 、 $C_{2-5}$  アルキレン  $N(C_2H_5)(C_3H_7)$ 、ビリジル、ビリミジル、チアゾリル、オキサゾリル或いはテトラゾリルである化合物、及び、

(3)  $NR^3R^4$  において、 $R^3$  と  $R^4$  が結合する  $N$  と一体となって形成する含窒素ヘテロ環が、(i) 1 乃至 2 個の  $C_{1-4}$  アルキル、 $CO_2R^{00}$ 、 $CONH_2$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、オキソ、 $OH$ 、 $NH_2$  又は  $N(CH_3)_2$  で置換されていてもよく、不飽和化されていてもよい、1 ビロリジル又は 1 ビペリジル : (ii) 4 位がメチル、アセチル又はベンジルで置換されていてもよく、不飽和化されていてもよい、1 ビペラジル : 又は、(iv) F で置換されていてもよいキノリン環、である化合物。以下同様。

上記一般式 (I) で示される化合物において、特に 4 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル) ビリジン 2 カルボニル] ビペラジン 1 イル} フェニル) モルホリン (以下、「化合物 A」と表記する場合がある) が好ましく、更に、化合物 A には 2 種の結晶多形が存在し、意



外にもいずれの結晶も本発明医薬組成物の製造原体として好適であることを見出した。本発明はこれらの結晶をも包含する。

#### 【0015】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」、「アルキレン」、「アルケニル」、「アルケニレン」、「アルキニル」及び「アルキニレン」とは、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」は、好ましくは炭素数1～6個のアルキル基であり、より好ましくは炭素数1～4個のアルキル基、更に好ましくはメチル及びエチルである。「低級アルキレン」は、上記「低級アルキル」の任意の水素原子1個を除去してなる二価基を意味し、好ましくは炭素数1～4個のアルキレンであり、より好ましくはメチレン、エチレン及びプロピレンである。「低級アルケニル」は、炭素数2以上の「低級アルキル」の任意の位置に、1個以上の二重結合を有する基を意味し、好ましくは炭素数2～4個のアルケニルである。「低級アルケニレン」は、炭素数2以上の「低級アルキレン」の任意の位置に、1個以上の二重結合を有する基を意味し、好ましくは炭素数2～4個のアルケニレンである。「低級アルキニル」は、炭素数2以上の「低級アルキル」の任意の位置に、1個以上の三重結合を有する基を意味し、好ましくは炭素数2～4個のアルキニルである。「低級アルキニレン」は、炭素数2以上の「低級アルキレン」の任意の位置に、1個以上の三重結合を有する基を意味し、好ましくは炭素数2～4個のアルキニレンである。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br及びIを示す。「ハロゲンで置換された低級アルキル」とは、好ましくは、1個以上のハロゲンで置換された炭素数1～6個のアルキルを意味し、より好ましくは1個以上のFで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルであり、更に好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

#### 【0016】

「炭化水素環」は、炭素数3から14個の単環～三環式の炭化水素環基を意味し、シクロアルキル、シクロアルケニル及び芳香族炭化水素、並びに、架橋されたシクロアルキル及びスピロ環を含む。またそれらが互いに縮合し、インダニルやテトラヒドロナフチル等を形成していてもよい。

「シクロアルキル」は、好ましくは炭素数3～8個のシクロアルキルであり、より好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。「シクロアルケニル」は、好ましくは炭素数5～8個のシクロアルケニルであり、より好ましくはシクロヘキセニルである。「芳香族炭化水素」は、炭素数6～14個の芳香族炭化水素基を意味し、好ましくはフェニル及びナフチルであり、より好ましくはフェニルである。「架橋されたシクロアルキル」としては、好ましくはノルボルニル及びアダマンチルである。

#### 【0017】

「ヘテロ環」は、環原子としてO、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する飽和又は不飽和の単環3～8員、好ましくは5～7員ヘテロ環であり、当該ヘテロ環同士、又はシクロアルキル環やベンゼン環と縮環し二から三環式ヘテロ環を形成してもよい。環原子であるS又はNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。当該ヘテロ環は飽和ヘテロ環、芳香族ヘテロ環及びその部分的に飽和されたヘテロ環を含み、飽和ヘテロ環及び部分的に飽和されたヘテロ環においては任意の炭素原子がオキソ基で置換されていてもよい。また、当該ヘテロ環は、架橋されていてもよく、スピロ環を形成してもよい（オキソ基より誘導される1,3ジオキサラン環等のアセタール体を含む）。該ヘテロ環は好ましくは5乃至7員飽和又は不飽和単環ヘテロ環基であり、より好ましくは、ピロリジン、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、テトラゾール、ヒラジン及びビヘラジンである。「含窒素ヘテロ環」とは、上記「ヘテロ環」において、環原子として1個以上のN原子を有するヘテロ環基を示し、好ましくは5乃至7員飽和単環ヘテロ環基であり、より好ましくはピロリジン、ピペリジン、モルホリン及びビヘラジン、更に好ましくはビヘラジンである。

#### 【0018】

「置換されていてもよい」とは、「無置換」あるいは「同一又は異なる置換基を1～5

個有していること」を示す。

「置換されていてもよい含窒素ヘテロ環」における置換基は、好ましくは、低級アルキル、ハロゲン、OH、NH<sub>2</sub>、N(R<sup>0</sup>) 低級アルキル、CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、CONH<sub>2</sub>、CON(R<sup>0</sup>) 低級アルキル、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン 置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン 置換されていてもよいヘテロ環、低級アルケニレン 置換されていてもよい炭化水素環、低級アルケニレン 置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン R<sup>51</sup>、低級アルキレン CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、CO 低級アルキル、CO (置換されていてもよい炭化水素環)、CO (置換されていてもよいヘテロ環)、CO 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、CO 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、CN、O 低級アルキル、O (置換されていてもよい炭化水素環)、O (置換されていてもよいヘテロ環)、O 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、O 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、S 低級アルキル、S (置換されていてもよい炭化水素環)、S (置換されていてもよいヘテロ環)、S 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、S 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>) (置換されていてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>) (置換されていてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>) 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>) 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>)CO 低級アルキル、N(R<sup>0</sup>)CO (置換されていてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>)CO (置換されていてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>)CO 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>)CO 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、N(R<sup>0</sup>)CO O 低級アルキル、N(R<sup>0</sup>)CO O 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、N(R<sup>0</sup>)CO O 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、CO O 低級アルキレン (置換されていてもよい炭化水素環)、CO O 低級アルキレン (置換されていてもよいヘテロ環)、CON(R<sup>0</sup>)(R<sup>56</sup>)、C(R<sup>53</sup>)(R<sup>54</sup>) R<sup>55</sup>又は低級アルキレン C(R<sup>53</sup>)(R<sup>54</sup>) R<sup>55</sup>、である。

【0019】

「置換されていてもよい炭化水素環」又は「置換されていてもよいヘテロ環」における置換基は、好ましくは、下記G群に示す基である。

G群：(i) X C<sub>1-6</sub>アルキレン A、(ii) C<sub>1-6</sub>アルキレン A又は(iii) Bで示される基

ここで、

XはO、S、SO、SO<sub>2</sub>、NH、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)、SO<sub>2</sub>NH、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)、NHCO<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、O CO、CONH、CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)、NHCO、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)CO又はNHCONH、

AはCN、OH、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub>アルキル、NO<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、ハロゲンで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、NH C<sub>1-6</sub>アルキレン O C<sub>1-6</sub>アルキル、N(C<sub>1-6</sub>アルキル) C<sub>1-6</sub>アルキレン O C<sub>1-6</sub>アルキル、N(C<sub>1-6</sub>アルキレン O C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、炭化水素環、ヘテロ環、X C<sub>1-6</sub>アルキル、X ハロゲンで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、X 炭化水素環、X ヘテロ環、X C<sub>1-6</sub>アルキレン CN、X C<sub>1-6</sub>アルキレン OH、X C<sub>1-6</sub>アルキレン CO<sub>2</sub>H、X C<sub>1-6</sub>アルキレン CO<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub>アルキル、X C<sub>1-6</sub>アルキレン NO<sub>2</sub>、X C<sub>1-6</sub>アルキレン SO<sub>3</sub>H、X C<sub>1-6</sub>アルキレン NH<sub>2</sub>、X C<sub>1-6</sub>アルキレン CONH<sub>2</sub>、X C<sub>1-6</sub>アルキレン SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、X C<sub>1-6</sub>アルキレン 炭化水素環又はX C<sub>1-6</sub>アルキレン ヘテロ環、

Bは C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、又はAに記載の基であり、

上記A及びBにおける炭化水素環及びヘテロ環は、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、CN、OH、O C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、NH C<sub>1-6</sub>アルキル、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、S C<sub>1-6</sub>アルキル、SO C<sub>1-6</sub>アルキル、SO<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH C<sub>1-6</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、NHCO<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub>アルキル、CONH<sub>2</sub>、CO NH C<sub>1-6</sub>アルキル、CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>及びNHCO C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される置換基を1から5個有していてもよい。

【0020】

「置換されていてもよいフェニル」における置換基は、好ましくは、上記G群に示す基

であり、更に好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $O C_{1-6}$ アルキル又はハロゲンである。

#### 【0021】

本発明の一般式(Ⅰ)における好ましい化合物は以下の化合物又はその製薬学的に許容される塩である：

$R^1$ が $O C_{1-6}$ アルキル、より好ましくは $O C_{1-4}$ アルキル、更に好ましくは $O$ メチルである化合物。 $R^2$ がハロゲン、 $O C_{1-6}$ アルキル又は $O C_{1-6}$ アルキレン 炭化水素環、より好ましくはハロゲン、 $O C_{1-4}$ アルキル又は $O CH_2 C_3-8$ シクロアルキル、更に好ましくは $O$ メチルである化合物。 $NR^3R^4$ が、 $NH$ 、 $CH(R^{53}) R^{55}$ 又は $N$ (炭化水素環)( $C_{1-6}$ アルキレン 置換されていてもよいヘテロ環)の化合物であり、ここに、 $R^{53}$ としては炭化水素環、特にフェニルが好ましく、 $R^{55}$ としては置換されていてもよいヘテロ環、特に置換されていてもよいピリジル基が好ましい。別の好ましい $NR^3R^4$ の態様としてはピペラジン 1 イルで、当該ピペラジン 1 イルの4位が、置換されていてもよい炭化水素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換された化合物であり、より好ましくは当該ピペラジン 1 イルの4位が、置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいピリジルで置換された化合物であり、ここに当該フェニル及びピリジルは、前記G群から選択される基を好ましくは1又は2個、より好ましくは1個有する。

#### 【0022】

本発明の一般式(Ⅰ)における特に好ましい化合物は以下の化合物又はその製薬学的に許容される塩である：

1 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 (4 メトキシフェニル)ピペラジン、 $N$  [(1 ベンジルピペラジン 4 イル)(フェニル)メチル] 6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボキサミド、6 (3,4 ジメトキシフェニル)  $N$  [フェニル(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド、 $N$  (1 ベンジル 4 フェニル 4 ピペリジル) 6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボキサミド、6 (3,4 ジメトキシフェニル)  $N$  (2 モルホリノ 1 フェノキシメチルエチル)ピリジン 2 カルボキサミド、6 (3,4 ジメトキシフェニル)  $N$  (2 モルホリノエチル)  $N$  (1,2,3,4 テトラヒドロ 1 ナフチル)ピリジン 2 カルボキサミド、*trans* 6 (3,4 ジメトキシフェニル)  $N$  (2 メトキシエチル)  $N$  (2 メチルスルファニルシクロペンチル)ピリジン 2 カルボキサミド、1 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]  $N,N$  ジエチルデカヒドロキノリン 2 カルボキサミド、1 (4 {4 [6 (3 シクロアロピルメトキシ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェニル)エタノン、4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}アセトアニリド、3 ジエチルアミノ 4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}アロパニアニリド、4 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェニル)モルホリン、1 [2 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)エチル]ピペラジン 4 オール、4 {2 [(6 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル} 3 ピリジル)オキシ]エチル}モルホリン、*trans* 5 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 2.5 ジメチルピペラジン 1 イル}フェニル)ペンタン酸及び1 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 {4 [(1 オキシド 4 ピリジル)メトキシ]フェニル}ピペラジン。特に、4 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェニル)モルホリンが好ましい。

#### 【0023】

本発明の有効成分である化合物(Ⅰ)は置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。

また、化合物(Ⅰ)は不斉炭素原子を有する場合があり、これに基づく(R)体、(S)体の光学異性体が存在する。本発明はこれらの光学異性体の混合物や分離されたものを全て包含する。

更に、化合物(Ⅰ)には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に

許容されるフロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明の $\text{NH}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 等に変換できる基を有する化合物である。フロドラッグを形成する基としては、Progr. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

#### 【0024】

化合物(I)は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、フロビオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、本発明は、化合物(I)及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質を含む医薬組成物をも包含する。

#### 【0025】

##### (製造法)

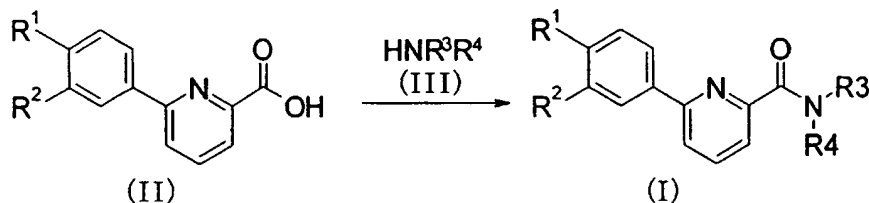
本発明の有効成分である化合物(I)及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(T. W. Greene)及びウツ(P. G. M. Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、化合物(I)のフロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた化合物(I)を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

#### 【0026】

##### 第1製法

##### 【化9】



本製法は、カルボン酸化合物(II)よりアミド化反応により化合物(I)を製造する方法である。

#### 【0027】

反応は、化合物(II)を縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)等)、場合によっては、更に添加剤(例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)等)の存在下、アミン化合物(III)と縮合することにより行うことができる。また、化合物(II)と上記添加剤との活性エステル体を一旦単離後、アミン

化合物(III)と縮合してもよい。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,Nジメチルホルムアミド(DMF)、Nメチル2ピロリドン(NMP)、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。

#### 【0028】

##### 第2製法

一般式(I)における基 $R^3$ 又は $R^4$ 上に種々の置換基を有する化合物、或いは $R^1$ 若しくは $R^2$ がアルコキシ基以外の基である化合物は、化合物(I)を原料として、当業者にとって自明である反応、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。例えば以下の反応が適用できる。

##### (1) 求核置換反応によるアルキル化

O、S又はNアルキル化反応は、OH、SH又は一級乃至三級アミノ基を有する化合物と、アルキルクロリド等のアルキルハライド又は有機スルホン酸エステル等のアルキル化剤とを反応させることで製造できる。あるいは、光延反応に付すことによって製造できる。芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類(メタノール、エタノール等)、DMF、NMP、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の反応に不活性な有機溶媒中、当量あるいは一方を過剰量用いて、冷却下〜加熱下に行われる。水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムメトキシド、カリウムtertブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

##### (2) 還元的アルキル化

一級若しくは二級アミンを有する化合物と、ケトンやアルデヒド等のカルボニル化合物とを反応させることにより、アルキル化を行うことができる。反応は還元的アルキル化(カルボニル化合物から見れば還元的アミノ化)の常法を用いることができ、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)等に記載の方法が挙げられる。

#### 【0029】

##### (3) アミド化、スルホンアミド化及びエステル化

カルボン酸若しくはスルホン酸化合物を用い、前記第1製法の縮合剤を使用する方法又はそれらの反応性誘導体を使用する方法により製造できる。カルボン酸若しくはスルホン酸化合物の反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、活性エステル等が使用できる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」22巻(1992年)(丸善)等に記載の方法により行うことができる。

##### (4) 加水分解

カルボン酸エステル体を加水分解することによって、カルボキシル基を有する本発明化合物を製造できる。反応は加水分解の常法を用いることができ、例えば、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」のカルボキシル基の脱保護反応等に記載の方法を適用することができる。

#### 【0030】

##### (5) 酸化

ピリジン、Nオキシド等のオキシド化合物はピリジンやアミノ基等を有する化合物を酸化することにより製造できる。酸化剤としては、過酸化水素、Oxone(商品名、Aldrich)、過ホウ酸ナトリウム等の無機酸化剤や過酢酸、mクロロ過安息香酸、ジメチルジオキシラン等の有機酸化剤を用いることが出来る。反応はハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF、酢酸、水等の反応に不活性な溶媒中または無溶媒下、冷却下〜加熱下に行われる。反応に際しては、原料化合物に対し酸化剤を当量若しくは過剰に用いることができ、無機酸(好ましくは、硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸)、有機酸(好ましくは、酢酸、トリフルオロ酢酸)、無機塩基(好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム)の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で

有利な場合がある。また、スルフィニル又はスルホニル化合物はスルファニル化合物を用い、同様の酸化反応に付すことにより製造できる。

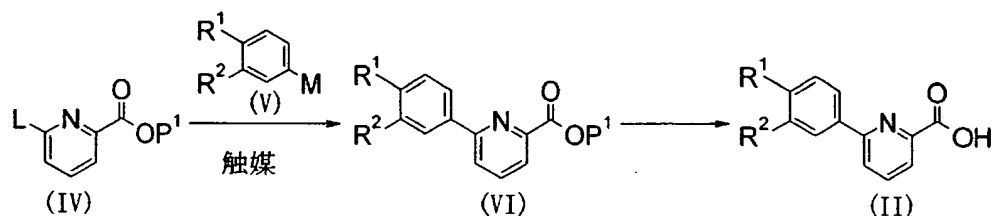
#### (6) 接触還元

OH基を有する本発明化合物は、Oベンジル基を有する化合物を脱ベンジル化反応に付すことにより製造できる。例えば、水素雰囲気下、パラジウム炭素触媒の存在下に反応を行う接触還元の常法を用いることができ、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」のOH基の脱保護反応等に記載の方法を適用することもできる。また、同様の接触還元の方法により、アルケニル基をアルキル基に変換することができる。

#### 【0031】

原料合成

#### 【化10】



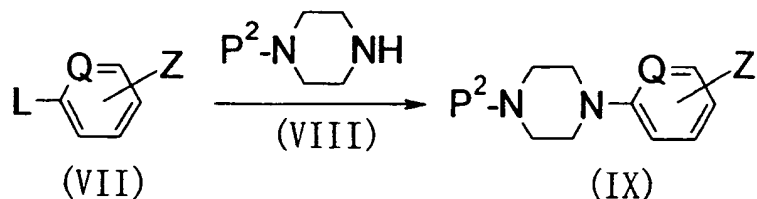
(式中、Lは脱離基を、P¹はカルボキシル基の保護基を、Mは金属をそれぞれ示す。以下同様。)

カルボン酸化合物(II)は化合物(VI)を加水分解することにより製造できる。保護基P¹は前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」のカルボキシル基の保護基を適用でき、同文献に記載の脱保護反応や加水分解の常法等により除去することができる。

原料化合物(VI)はピリジン誘導体(IV)とアリール金属化合物(V)を触媒存在下にカップリングさせることにより製造できる。反応は、Comprehensive Organic Synthesis, Volume 3, 481, 1991等に記載の方法が適用できる。脱離基Lとしてはハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等が、金属Mとしては、例えばヒドロキシホウ素、アルキルホウ素、アルコキシホウ素、ハロゲン化マグネシウム、ハロゲン化亜鉛、アルキルズズ、アルキル銅等が挙げられる。触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム等のパラジウム錯体、或いはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、ビス(1,5シクロオクタジエン)ニッケル等のニッケル錯体が好ましい。反応は、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、水等の反応に不活性な溶媒中又は無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。反応に際しては、化合物(IV)とアリール金属化合物(V)を当量若しくは一方を過剰に用いることができ、トリエチルアミン、ピリジン、4(N,Nジメチルアミノ)ピリジン、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、メトキシナトリウム又はtertブトキシカリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

#### 【0032】

#### 【化11】



(式中、QはCH又はNを、P²はH又はアミノ基の保護基を、ZはG群より選択される基等をそれぞれ示す。)

原料化合物(IX)は、アリール誘導体(VII)を保護されていてもよいピペラジンの

10

20

30

40

50

カップリング反応又はイフソ置換反応に付すことによって合成できる。カップリング反応は前記原料化合物(VI)の製造法に記載の方法が適用できる。イフソ置換反応は前記(1)求核置換反応によるアルキル化の条件が適用できる。保護基 $P^2$ は前述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」のアミノ基の保護基を適用でき、反応後、原料化合物(IX)を同文献に記載の脱保護反応により、除去することができる。

#### 【0033】

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

#### 【0034】

更に、本発明は、4(4(4(6(3,4ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)モルホリン(化合物A)の結晶にも関する。本発明の結晶は、医薬の製造原体として使用可能な程度に安定な結晶であればよく、特に下記物性値を有する $\alpha$ 型又は $\beta$ 型の結晶が好ましい。各結晶はそれぞれ下記の粉末X線回折スペクトル[ $2\theta(^{\circ})$ ]を特徴付けられる。尚、粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定において、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粗子の大きさ、測定条件によって多少変わらうものであるから、厳密に解されるべきではない。

$\alpha$ 型: 10.82, 12.86, 16.96, 19.90, 21.76及び22.88。

$\beta$ 型: 11.66, 14.92, 16.92, 19.44, 20.10, 21.06及び21.90。

また、DSC分析で、 $\alpha$ 型結晶は138~142℃に、 $\beta$ 型結晶は126~130℃にそれぞれ熱吸収ピーク(補外開始温度(オンセット))を有する。

#### 【0035】

$\alpha$ 型及び $\beta$ 型いずれの結晶も40℃相対湿度75%下、或いは80℃下においても2ヶ月間は安定であり、医薬の製造原体として使用可能であり、特に固形製剤の原体として好適である。 $\alpha$ 型結晶は酢酸エチルより再結晶を行うことにより晶出し易く、同条件で $\alpha$ 型結晶と $\beta$ 型結晶の結晶混合物を生じることもある。また、 $\alpha$ 型結晶の種結晶を使用して、酢酸エチル-エタノール混合溶媒より再結晶を行うことにより、再現性良く $\alpha$ 型結晶を得ることができる。一方、 $\beta$ 型結晶は、 $\alpha$ 型結晶と $\beta$ 型結晶の結晶混合物を、酢酸エチル、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒、或いはそれらの混合溶媒(好ましくは、酢酸エチル-エタノール、アセトン-エタノール又はアセトン-メタノール)に懸濁させ、することにより得ることができる。また、 $\beta$ 型結晶の種結晶を使用して、上記混合溶媒より再結晶を行うことにより、再現性良く $\beta$ 型結晶を得ることができる。 $\beta$ 型結晶は、溶媒の種類を変えても析出しやすいこと、 $\alpha$ 型結晶が混在していても懸濁下の処理により $\beta$ 型結晶へ変換可能であることから、工業的生産における大スケールでの製造にも好適である。本発明は、 $\alpha$ 型結晶、 $\beta$ 型結晶及びそれらを含有する混合物をも包含する。

#### 【0036】

化合物(I)又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で1日に

1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

10

#### 【0037】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

20

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

30

#### 【0038】

また、本発明のビリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、治療上有効な他の有効成分、例えば、ホルモテロール等の $\beta_2$ アゴニスト、ステロイド剤、抗コリン剤、ロイコトリエン抗剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、サイトカイン阻害剤等と適宜組み合わせ、併用してもよい。これらと併用する場合は、同時に投与するための配合剤として、あるいは順次に投与するために組み合わせられた別個の製剤として使用してもよい。

40

#### 【実施例】

#### 【0039】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。また、本発明の医薬の有効成分であるフェニルビリジン誘導体の製法を製造例に、当該化合物の原料化合物の製法を参考例に示す。

#### 実施例1（PDE4阻害活性）

1) PDE4を含有する溶液は、以下の通りラット心室筋より精製した。雄性ウイスターラットよりエーテル麻酔下で摘出した心臓を生理食塩水で洗浄後、心室を分離した。分離した心室をはさみで細かく切断し、これを1%PROTEASE INHIBITOR COCKTAIL For Mammalian Cell Extracts (SIGMA)を含む緩衝液A（20 mM Bis Tris、50 mM 酢酸ナトリウム、2 mM E

50



DTA、5 mM 2-メルカプトエタノール、2 mM benzamidene、0.05 mM phenyl methyl sulfonyl fluoride、pH 6.5)に懸濁後、ポリトロンにより細胞を破壊し、超遠心(100,000 G、60分間、4℃)することにより可溶性画分を得た。

2) 緩衝液Aで平衡化された $2.6 \times 10^6$  cm Qセファロースカラムに、得られた可溶性画分を充填した。ついで該カラムを緩衝液A 1200 mlで洗浄し未結合蛋白を除去した。該カラムに結合した蛋白を0.05~1.00 M酢酸ナトリウムの線形勾配液を含有する緩衝液A 750 mlを用いて溶出し、7 ml分画110本を回収した。cGMP及びカルシウム/カルモジュリン存在または非存在下で得られた各分画のcAMP代謝PDE活性について検査した。各分画中のcAMPの代謝活性を有しかつcGMP又はカルシウム/カルモジュリンの存在によりcAMP代謝活性が影響を受けない分画をPDE4阻害活性を検査するための貯蔵溶液として使用した。

3) 試験化合物は所望の濃度を40 mM Tris HCl(pH 8.0)、5 mM 塩化マグネシウム、4 mM 2-メルカプトエタノール、1  $\mu$ M cAMP、1  $\mu$ Ci/ml [ $^3$ H]cAMP及びPDE4貯蔵溶液の含有している反応混合液中で30℃で10分間反応させた。反応液に半量の18 mM 硫酸亜鉛、5  $\mu$ M 3-ISOBUTYL 1-METHYLBXANTHINE(IBMx)を含む20 mg/ml Polylysine coated yttrium silicate SPA beads(Amersham)懸濁液を加え反応を停止させ、放射活性を測定した。

IC<sub>50</sub>はPDE4の代謝活性を50%阻害する試験化合物濃度として、各化合物について算出した。

上記試験法とW097/19078公報に記載の方法を応用して、PDE1、PDE2、PDE3及びPDE5阻害活性を同様に測定した。

上記測定の結果、化合物(I)はPDE4に対し良好な阻害活性を示し、中でも後記製造例2、4、5、36、48、57、75、82、96、99、137、164、171、180、191、199及び210の化合物は、IC<sub>50</sub>が12 nM以下という強力な活性を示した。また、同濃度ではPDE1、PDE2、PDE3及びPDE5に対し阻害活性をほとんど示さなかった。従って、化合物(I)は選択的かつ優れたPDE4阻害剤であることが確認された。

#### 【0040】

実施例2 (TNF  $\alpha$  産生阻害活性を指標とした経口吸収性評価試験)

1) 8週齢雄性フィッシャーラットに、0.5%メチルセルロース精製水に懸濁した試験化合物10 mg/kgを経口投与した。また対照群には、溶媒(0.5%メチルセルロース精製水、3 ml/kg)を同様に投与した。経口投与後、経時的にエーテル麻酔を施したラットの尾静脈よりヘパリン存在下で採血を行い、常法に従って血漿を調製した。

2) 96穴培養プレートに1穴あたりの全量が200  $\mu$ lとなるように、上で調製した血漿(最終濃度2.5%)、10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地、雄性ウイスターラットの全血20  $\mu$ l及びLPS(最終濃度3  $\mu$ g/ml)を分注し、CO<sub>2</sub>インキュベーターを用いて37℃で一晩培養した。培養終了後、プレートを遠心(1500 r.p.m.、10分間)し、上清を回収し、市販のELISA kitを用いて上清中のTNF  $\alpha$  量を測定した。

上記試験の結果、製造例化合物は良好な経口吸収性を有することが判明した。

上記阻害活性測定試験の結果、化合物(I)はPDE4に対し選択的で強力な阻害活性を示すことが確認され、また経口吸収性も良好であることから、PDE4の関与する疾患の予防・治療薬として有用である事が明らかである。

#### 【0041】

実施例3 (抗原誘発ラット気道内好酸球浸潤に対する作用)

4週齢のBrown Norway系雌性ラット(日本チャールスリバー、神奈川)に感作用OA溶液(最終濃度: OA: 1 mg/ml、Al(OH)<sub>3</sub>: 20 mg/ml)を、3日間連続して1匹当たり1 ml腹腔内投与することにより抗原感作を行った。なお、投与初日をDay 0とした。Day 21又は22に1%OA/生理食塩液を超音波ネブライザー(NE U12、オムロン)で霧化し、感作ラットに20分間吸入させることで抗原暴露し、気道内への好酸球の浸潤を惹起した。また、生理食塩液を吸入暴露した群を正常対照群として用いた。試験化合物を0.5%MC水溶液に懸濁し、抗原吸入暴露開始の1時間前に経口投与した。なお動物は、抗原吸入暴露の前日より絶食とし、抗原吸入暴露後に絶食を解除した。抗原吸入暴露から24時間後、動物をネブタール麻酔下に開腹し腹部大動脈より放血致死させた後、気管にカニューレ(6 Fr アトム静脈カテーテ

ル、アトム)を挿入し2 mlのヘパリン(1 unit/ml)含有生理食塩液を注入・回収する操作を5回(計10 ml)繰り返すことにより、気管支肺胞洗浄(BAL: Bronchoalveolar Lavage)を行った。回収したBAL液を500x9 (4℃、10分間)で遠心後、上清を除去し、その沈(細胞画分)を500μlのヘパリン(1 unit/ml)含有生理食塩液で再懸濁した。再懸濁液の総白血球濃度を血球計数装置(Celltac α、日本光電)で測定した後、塗抹標本を作製し鑑別用血液染色液(ディフ・クイック、国際試薬)で染色後、顕微鏡下で観察し、形態的特徴から好酸球の存在比率を算出した。総白血球数及び好酸球存在比率より、好酸球数の総数を算出し、薬物の効果を評価した。

上記測定の結果、製造例2、36及び180の化合物は、3.0 mg/kgの経口投与において、それぞれ60%、92%、31%の阻害活性を示した。なお、本試験において製造例36の化合物(化合物A)はα型結晶を使用した。α型結晶とβ型結晶は、水、pH1.2又はpH6.8緩衝液に対し、ほぼ同等の溶解度を有することから、β型結晶も同様に有効であると考えられる。

#### 【0042】

実施例4(ラットLPS誘発気道内好中球浸潤に対する作用)

適量のケタミン/キシラジン混合液を腹腔内投与することにより麻酔を施した6週齢のWistar系雄性ラット(日本チャールスリバー、神奈川)に、生理食塩液に溶解した10μg/mlのLPS(Lipopolysaccharide E.coli 0127:B8 Boivin, DIFCO)溶液を200μlシリンジを用いて気道内投与することにより気道内への好中球の浸潤を惹起した。また、生理食塩液を気道内投与した群を正常対照群として用いた。試験化合物を0.5%MC水溶液に懸濁し、LPS気道内投与の1時間前に経口投与した。なお動物は、LPS気道内投与の前日より絶食とし、LPS気道内投与後に絶食を解除した。LPS気道内投与から24時間後、動物をネブタール麻酔下に開腹し腹部大動脈より放血致死させた後、以下上記実施例3と同様にして総白血球濃度を測定した。更に同様にして、顕微鏡下で観察した形態的特徴から好中球の存在比率を算出した。総白血球数及び好中球存在比率より、好中球数の総数を算出し、薬物の効果を評価した。

#### 【0043】

参考例及び後記表中以下の略号を用いる。Ex: 製造例番号、Dat: 物理化学的データ(F: FAB MS(M+H)<sup>+</sup>、FN: FAB MS(M H)、EI: EI MS(M<sup>+</sup>)、AP: APCI MS(M+H)<sup>+</sup>、MP: 融点(℃)、NMR1: CDCl<sub>3</sub>中の<sup>1</sup>H NMRにおける特徴的なピークのδ(ppm)、NMR2: DMSO d<sub>6</sub>中の<sup>1</sup>H NMRにおける特徴的なピークのδ(ppm)、RT: HPLC(Wakosil II 5C18AR 2.0 x 30 mm, 5 mM TFAaq / MeOH = 9/1(0 min) 0/10(7.5 min) 0/10(8 min), 1.2 ml/min, 35℃, 254 nm)における保持時間(min))、Sal: 塩及び含有溶媒(Ox: シュウ酸塩、Fum: フマル酸塩、空欄: フリー体、成分の前の数字は例えば2 HClは2塩酸塩を示す)、Syn: 製造法(数字は同様に製造した製造例番号を示す)、Me: メチル、Et: エチル、iPr: 2-プロピル、cPr: シクロプロピル、tBu: t-ブチル、cHex: シクロヘキシル、Ph: フェニル、Bn: ベンジル、Ac: アセチル、Pip: ピペリジン 1-イル、Pip4: ピペリジン 4-イル、Mor: モルホリン 4-イル、Pipr: ピペラジン 1-イル、Pyrr: ピロリジン 1-イル、4 Me Pipr: 4-メチルピペラジン 1-イル。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、例えば2 Clは2-クロロを、3,4 diMeは3,4-ジメチルを、2,3,4 triMeは2,3,4-トリメチルを、3,4 (OCH<sub>2</sub>O)は3,4-メチレンジオキシ基をそれぞれ表す。

粉末X線回折の測定には、MAC Science MXP18TAHF22を用い、管球: Cu、管電流: 120 mA、管電圧: 50 kV、サンプリング幅: 0.020°、走査速度: 3°/min、波長: 1.54056Å、測定回折角範囲(2θ): 5~40°の条件で測定した。

熱分析(DSC及びTGA)はそれぞれ次の条件で測定した。

DSC: TA Instrument TA 5000、室温~400℃(10℃/min)、N<sub>2</sub>(50 ml/min)、アルミニウム製サンプルパン。TGA: TA Instrument TA 5000、室温~400℃(10℃/min)、N<sub>2</sub>(100 ml/min)、白金製サンプルパン。

#### 【0044】

参考例1

6 クロロピリジン 2 カルボン酸メチル、3,4 ジメトキシフェニルホウ酸、ジメトキシエタン及び水の混合物に酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン及び炭酸ナトリウムを加え100℃で1時間反応して、6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得た。得られた化合物をTHF/メタノール混合溶液中、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え60℃で加熱下30分間反応して、6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を得た。NMR<sup>2</sup>: 8.18 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0 Hz), 3.87 (3H, s): F: 260.

#### 参考例 2

4 ベンゾイル安息香酸メチルのピリジン溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩を加え加熱下反応させて得た4 メトキシカルボニルベンゾフェノンオキシムを、メタノール中、パラジウム炭素存在下、水素雰囲気下反応させて、4 (α アミノベンジル)安息香酸メチルを得た。F: 242.

#### 参考例 3

4 プロモ 2 クロロアニソールのTHF溶液に 78℃で、n ブチルリチウム/n ヘキサン溶液を加え、30分 した。次いで、ホウ酸トリメチルを加え室温まで昇温し30分 した。溶媒を留去して得られた残 物を3,4 ジメトキシフェニルホウ酸の代わりに用い、参考例 1 と同様にして、6 (3 クロロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を得た。FN: 262.

【0045】

#### 参考例 4

参考例 3 と同様にして、6 (3 フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を製造した。FN: 246.

#### 参考例 5

参考例 3 と同様にして、6 (3 ベンジルオキシ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を製造した。NMR<sup>1</sup>: 6.95 7.05(1H, m), 5.28(2H, s), 3.95(3H, s).

#### 参考例 6

1 ベンジルオキシ 4 プロモ 2 メトキシベンゼンを用い、参考例 3 と同様に（但し、加水分解は1M水酸化ナトリウム水溶液中、100℃で2.5日間行った）して、6 (4 ベンジルオキシ 3 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を製造した。F: 336.

#### 参考例 7

N,N ジエチルキノリン 2 カルボキサミドのエタノール溶液に濃塩酸、酸化白金を加え、3気圧の水素雰囲気下3日間反応させて、N,N ジエチルデカヒドロキノリン 2 カルボキサミドを得た。F: 239.

#### 参考例 8

6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸とt ブトキシカルボニルピペラジンをを用い、後述の製造例 2 と同様の方法により1 {[6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 (t ブトキシカルボニル)ピペラジン}を得、更に、4M塩化水素/酢酸エチル溶液を加え反応して、1 {[6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン}を得た。F: 328.

【0046】

#### 参考例 9

1 アミノ 1,2,3,4 テトラヒドロナフタレンのアセトニトリル溶液に氷冷下ピリジン及び塩化クロロアセチルを加え反応させ、2 クロロ N (1,2,3,4 テトラヒドロナフタレン 1 イル)アセトアミドを得た。得られた化合物のアセトニトリル溶液に、炭酸セシウム及びモルホリンを加え、室温で17時間 して、2 (モルホリン 4 イル) N (1,2,3,4 テトラヒドロナフタレン 1 イル)アセトアミドを得た。更に、得られた化合物のTHF溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウムを加え、30分間加熱還流して、N [2 (モルホリン 4 イル)エチル] 1,2,3,4 テトラヒドロナフタレン 1 イルアミンを二塩酸塩として得た。F: 261.

#### 参考例 10

2 プロモトルエンのトルエン溶液に、1 (t ブトキシカルボニル) 1,4 ジアゼパン、ト

10

20

30

40

50

リス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)1,1'-ジナフチル及びナトリウムt-ブトキシドを加え、油浴温度80℃で15時間して、1-(t-ブチルオキシカルボニル)4-(2-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパンを得た。得られた化合物のメタノール溶液に、4M塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、室温で4時間して、1-(2-メチルフェニル)-1,4-ジアゼパンを二塩酸塩として得た。F: 191。

#### 参考例 1 1

1-(エトキシカルボニル)ピペリジン 4 オンの酢酸溶液に、3-クロロアニリン、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを加え、室温で30分間して、4-(3-クロロフェニルアミノ)-1-(エトキシカルボニル)ピペリジン塩酸塩を得た。得られた化合物に濃塩酸を加え、油浴温度100℃で2日間して、4-(3-クロロフェニルアミノ)ピペリジン二塩酸塩を得た。F: 211。

【0047】

#### 参考例 1 2

リチウムジイソプロピルアミドのTHF溶液に、78℃で1-ベンジルイソニペコチン酸エチルを加え、78℃で1時間した。反応液にヨウ化メチルを加え、78℃で30分間し、更に徐々に室温に昇温しながら1時間して、1-ベンジル-4-メチルイソニペコチン酸エチルを得た。得られた化合物を3M塩酸水溶液中、油浴温度100℃で3.5日間して、1-ベンジル-4-メチルイソニペコチン酸塩酸塩を得た。次いで、得られた化合物をトルエン中、アジ化ジフェニルホスホリル及びトリエチルアミンを加え、30分間加熱還流した。反応液に2-(トリメチルシリル)エタノールを加え、油浴温度110℃で14時間して、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル]-1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジルアミンを得た。F: 349。

#### 参考例 1 3

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸とモルホリンを用い、後述の製造例5と同様の方法により、1-ベンジルオキシカルボニル-4-(t-ブトキシカルボニル)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペラジンを得、酢酸エチル中、4M塩化水素/酢酸エチル溶液を加え反応させて、1-ベンジルオキシカルボニル-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペラジンを得た。この化合物をトルエン中、プロモベンゼン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ジナフチル及びナトリウムt-ブトキシド存在下、1日間加熱還流して、1-ベンジルオキシカルボニル-2-モルホリノカルボニル-4-フェニルピペラジンを得た。更に、得られた化合物をエタノール中、10%パラジウム炭素存在下、常圧の水素雰囲気下、室温で1.5日間した。不溶物を除去後、溶媒を留去して得られた残りをエタノールに溶解し、10%パラジウム炭素及びギ酸アンモニウムを加え、油浴温度70℃で2.5日間して、2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-4-フェニルピペラジンを得た。F: 276。

【0048】

#### 参考例 1 4

3-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フェニルプロパン酸のTHF溶液にCDIを加え、油浴温度60℃で3時間した。反応液を室温まで冷却後、モルホリンを加え、室温で1日間して、N-(t-ブトキシカルボニル)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-1-フェニルエチルアミンを得た。得られた化合物を、4M塩化水素/酢酸エチル溶液中、室温で45分間して、2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-1-フェニルエチルアミンを得た。F: 235。

#### 参考例 1 5

1-ベンゾイルイソニペコチン酸エチル及びプロモ酢酸エチルを用い、参考例12に記載のアルキル化反応と同様にして得た1-ベンゾイル-4-(エトキシカルボニルメチル)イソニペコチン酸エチルを、エタノール及び1M水酸化ナトリウム水溶液中、室温で2時間、更に80℃で18時間反応させ、1-ベンゾイル-4-(カルボキシメチル)イソニペコチン酸を得た。この化合物にトリフルオロ酢酸無水物を加え、室温で30分間した。溶媒を留去して得られた残りをTHFに溶解し、モルホリンを加え、室温で30分間し、1-ベンゾイル-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルメチル]イソニペコチン酸を得た。更に2-(トリメチルシリル)

)エタノールの代わりにベンジルアルコール用い、参考例12に記載のエステル化反応と同様の方法で、1 ベンゾイル N (ベンジルオキシカルボニル) 4 [(モルホリン 4 イル)カルボニルメチル] 4 ビベリジルアミンを得た。F: 466。

【0049】

参考例16

4 プロモ 2 エチルフェノールのDMF溶液に、炭酸カリウム、臭化ベンジルを加え、油浴温度60℃で30分間して、ベンジル(4 プロモ 2 エチルフェニル)エーテルを得、次いで参考例3の前半部分と同様に処理して、6 (4 ベンジルオキシ 3 エチルフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得た。得られた化合物のメタノール及びTHFの混合溶液中、10%パラジウム炭素存在下、常圧の水素雰囲気下、室温で24時間して得られた生成物をトリフルオロ酢酸に溶解し、氷冷下ヘンタメチルベンゼンを加え、油浴温度50℃で1時間、更に室温で4.5日間し、6 (3 エチル 4 ヒドロキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得た。得られた化合物をピリジン中、トリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理し、6 (3 エチル 4 トリフルオロメタンスルホンニルオキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得た。

更に、上記で得られた化合物の1.4 ジオキサラン溶液に、トリアチルビニルスズ、塩化リチウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、2.6 ジメチルフェノールを加え、18時間加熱還流した後、更にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加え、2日間加熱還流した。次いで室温下、フッ化カリウムを加え、室温で2日間し、6 (3 エチル 4 ビニルフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得た。この化合物をメタノール中、1M水酸化ナトリウム水溶液で処理し、6 (3 エチル 4 ビニルフェニル)ピリジン 2 カルボン酸とし、更に1 アミノインダンをを用い、後述の製造例5と同様の方法により、6 (3 エチル 4 ビニルフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミドを得た。F: 369。

【0050】

参考例17

6 (3 エチル 4 ヒドロキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルのDMF溶液に、炭酸カリウム、ヨウ化メチルを加え、油浴温度70℃で2時間し、6 (3 エチル 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得、次いでメタノール及び1M水酸化ナトリウム水溶液中、油浴温度60℃で1時間して、6 (3 エチル 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を得た。F: 258。

参考例18

チアゾールをTHF中、n ブチルリチウム/n ヘキサラン溶液及びベンズアルデヒドで順次処理して得たフェニル(チアゾール 2 イル)メタノールを、トルエン ジオキサラン混合溶媒中、二酸化マンガンを加熱下反応させ、フェニル(チアゾール 2 イル)ケトンを得た。次いで、ピリジン中、ヒドロキシルアミン塩酸塩と加熱下反応させ、フェニル(チアゾール 2 イル)ケトン オキシムを得た。更に、得られた化合物をエタノール 水混合溶媒中、アンモニア水及び亜鉛粉を加え加熱下反応させて、フェニル(チアゾール 2 イル)メチルアミンを得た。EI: 190。

参考例19

6 クロロピリジン 2 カルボン酸メチル、4 メトキシフェニルホウ酸、炭酸ナトリウム、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム、ジメトキシエタン及び水の混合物を加熱下反応させ、6 (4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得た。得られた化合物を、無水酢酸中、発煙硝酸と反応させ、6 (4 メトキシ 3 ニトロフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得た。更に、THF、メタノール及び1M水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒中反応させて、6 (4 メトキシ 3 ニトロフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を得た。

【0051】

参考例20

2 プロモフェノールのアセトン溶液に臭化ベンジル及び炭酸カリウムを加え加熱下

し、2 ベンジルオキシプロモベンゼンを得た。得られた化合物をTHF中、少量のジプロモエタン存在下でマグネシウム片と処理し、次いでピリジン 4 カルボキシアリデヒドと反応させ、(2 ベンジルオキシフェニル)(ピリジン 4 イル)メタノールを得た。以下、参考例 18 と同様にして、(2 ベンジルオキシフェニル)(ピリジン 4 イル)メチルアミンを得た。F: 291。

#### 参考例 21

4 ヨードフェノールをDMF中、炭酸カリウムの存在下、2 塩化ジメチルアミノエタン塩酸塩と加熱下反応させ、[2 (4 ヨードフェノキシ)エチル]ジメチルアミンを得た。得られた化合物を、ジヘラジン 1 カルボン酸 t プチルエステル、ナトリウム t プトキシド、トリ(2 メチルフェニル)ホスフィン及び触媒量のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジヘラジウム(0)存在下、トルエン中、加熱下反応させて、4 [4 (2 ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ジヘラジン 1 カルボン酸 t プチルを得た。F: 350。

#### 参考例 22

1 ベンジルピロリジン 3 オン及びN (2 アミノエチル)モルホリンを酢酸中、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムと室温にて反応させ、(1 ベンジルピロリジン 3 イル)(2 モルホリン 4 イルエチル)アミンを得た。F: 290。

【0052】

#### 参考例 23

2 シアノフェノール及び4 (2 クロロエチル)モルホリン塩酸塩のDMF溶液に炭酸カリウムを加え加熱下反応させ、4 [2 (2 シアノフェノキシ)エチル]モルホリンを得た。得られた化合物をTHF中、水素化リチウムアルミニウムと加熱下反応させ、4 [2 (2 アミノメチルフェノキシ)エチル]モルホリンを得た。F: 237。

#### 参考例 24

2.6 シクロピラジンをN,N ジメチルイミダゾリジノン中、炭酸カリウムの存在下ジヘラジン 1 カルボン酸 t プチルエステルと加熱下反応させ、2 クロロ 6 (4 t プトキシカルボニルジヘラジン 1 イル)ピラジンを得た。F: 299。

#### 参考例 25

6 (3 ベンジルオキシ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルをTHF メタノール混合溶媒中、パラジウム炭素存在下、水素雰囲気下 して、6 (3 ヒドロキシ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得た。得られた化合物を、DMF中、シクロプロピルメチルアプロミド及び炭酸カリウムと加熱下反応させ、6 (3 シクロプロピルメトキシ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸メチルを得、更に、THF メタノール混合溶媒中、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え加熱下反応させて、6 (3 シクロプロピルメトキシ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を得た。FN: 294。

【0053】

#### 参考例 26

参考例 25 と同様にして、6 (3 ジフルオロメトキシ 4 メトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸を製造した。NMR1: 7.93 8.00 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.0 Hz), 1.35 1.42 (1H, m)。

#### 参考例 27

参考例 25 と同様にして、(4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ジヘラジン 1 イル}フェノキシ)酢酸 エチルを製造した。F: 506。

#### 参考例 28

参考例 25 と同様にして、5 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ジヘラジン 1 イル}フェノキシ)ペンタン酸 メチルを製造した。F: 534。

#### 参考例 29

参考例 25 と同様にして、4 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ジヘラジン 1 イル}フェノキシ)アタン酸 エチルを製造した。F: 534。

#### 参考例 30

参考例 25 と同様にして、6 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル

ル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)ヘキサノ酸 エチルを製造した。F: 562。

#### 参考例 3 1

参考例 2 5 と同様にして、7 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)ヘプタン酸 エチルを製造した。F: 576。

#### 参考例 3 2

参考例 2 5 と同様にして、4 (3 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)アタン酸 エチルを製造した。F: 534。

#### 参考例 3 3

参考例 2 5 と同様にして、5 (3 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)ペンタン酸 メチルを製造した。F: 534。

10

#### 参考例 3 4

参考例 2 5 と同様にして、6 (3 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)ヘキサノ酸 エチルを製造した。F: 562。

#### 参考例 3 5

参考例 2 5 と同様にして、4 (2 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)アタン酸 エチルを製造した。F: 534。

#### 参考例 3 6

参考例 2 5 と同様にして、5 (2 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)ペンタン酸 メチルを製造した。F: 534。

#### 参考例 3 7

参考例 2 5 と同様にして、6 (2 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)ヘキサノ酸 エチルを製造した。F: 562。

20

#### 参考例 3 8

参考例 2 5 と同様にして、1 (t プトキシカルボニル) 4 [2 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェノキシ)エチル]ピペラジンを製造した。F: 632。

#### 参考例 3 9

参考例 2 5 と同様にして、4 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}アニリノ)アタン酸 エチルを製造した。F: 533。

【0054】

30

#### 参考例 4 0

6 クロロニコチン酸に塩化チオニルを加え加熱還流した。室温まで冷却した後減圧下濃縮した。ベンゼン、塩化アルミニウムを加え、100℃で加熱した。以下常法にて後処理精製して得られた2 クロロ 5 ベンゾイルピリジンのDMF溶液にナトリウムメトキシドを加え加熱した。以下常法にて後処理精製して2 メトキシ 5 ベンゾイルピリジンを得た。NMR1: 8.62 8.63 (1H.m), 7.77 7.80 (2H.m), 4.03 (3H.d, J=1.2Hz)。

#### 参考例 4 1

後記製造例 5 と同様にして、1 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 一塩酸塩を得た。F: 328。

#### 参考例 4 2

後記製造例 5 と同様にして、4 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェニルカルバモイル)ピペラジン 1 カルボン酸 ベンジルを得た。F: 664。

40

#### 参考例 4 3

後記製造例 5 と同様にして、(±) trans 3 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 2.5 ジメチルピペラジン 1 イル}フェニル)フロビオン酸 エチルを得た。F: 532。

#### 参考例 4 4

後記製造例 5 と同様にして、(±) trans 5 (4 {4 [6 (3,4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 2.5 ジメチルピペラジン 1 イル}フェニル)ペンタン酸 エチルを得た

50

。F: 560。

【0055】

参考例45

4プロモ2クロロアニソールのトルエン溶液に、1(t-ブトキシカルボニル)-ビヘラジン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)1,1'-ビナフチル及びナトリウムt-ブトキシドを加え、油浴温度110℃で4時間した。以下常法により後処理精製して1(t-ブトキシカルボニル)4(3クロロ4メトキシフェニル)ビヘラジンを得た。NMR1: 6.99 (1H, d, J=2.8Hz), 3.85 (3H, s), 1.48 (9H, s)。

参考例46

参考例45と同様にして、1(t-ブトキシカルボニル)4(3フルオロ4メトキシフェニル)ビヘラジンを得た。NMR1: 6.72 (1H, dd, J=14, 2.8Hz), 3.85 (3H, s), 1.48 (9H, s)。

10

参考例47

参考例45と同様にして、1(ベンゾフラン5イル)4(t-ブトキシカルボニル)ビヘラジンを得た。NMR1: 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 3.07 3.09 (4H, m), 1.49 (9H, s)。

参考例48

参考例45と同様にして、1(t-ブトキシカルボニル)4(4ジエチルアミノフェニル)ビヘラジンを得た。F: 334。

【0056】

参考例49

1(t-ブトキシカルボニル)4(3クロロ4メトキシフェニル)ビヘラジンのクロロホルム溶液にトリフルオロ酢酸を加え30分間した。以下常法により後処理精製して、1(3クロロ4メトキシフェニル)ビヘラジンを得た。F: 227。

20

参考例50

参考例49と同様にして、1(3フルオロ4メトキシフェニル)ビヘラジンを得た。F: 211。

参考例51

参考例49と同様にして、1(3クロロピラジン2イル)ビヘラジンを得た。NMR2: 8.26 (1H, d, J=2.4Hz), 7.97 (1H, d, J=2.4Hz), 2.81 2.84 (4H, m)。

参考例52

参考例49と同様にして、ジエチル(4ビヘラジノフェニル)アミンを得た。F: 234。

30

参考例53

参考例49と同様にして、(±)trans 3[4(2.5ジメチルビヘラジン1イル)フェニル]アロビオン酸エチルを得た。F: 291。

参考例54

参考例49と同様にして、(±)trans 5[4(2.5ジメチルビヘラジン1イル)フェニル]ペンタン酸エチルを得た。F: 319。

参考例55

参考例45及び参考例49と同様にして、1(5メトキシピリジン3イル)ビヘラジンを得た。NMR1: 7.96 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 3.84 (3H, s)。

参考例56

参考例45及び参考例49と同様にして、1(6メトキシピリジン3イル)ビヘラジンを得た。

40

参考例57

参考例45及び参考例49と同様にして、6ビヘラジン1イルキノリンを得た。EI: 213。

参考例58

参考例45及び参考例49と同様にして、1(6プロモピリジン2イル)ビヘラジンを得た。F: 242。

参考例59

参考例45及び参考例49と同様にして、1(5プロモピリジン2イル)ビヘラジンを

50



得た。F: 242。

【0057】

参考例 6 0

6 クロロニコチノニトリル及び(±) trans 2.5 ジメチルピペラジンのNMP溶液を油浴温度120℃で1時間して、(±) trans 6 (2.5 ジメチルピペラジン 1 イル)ニコチノニトリルを得た。F: 217。

参考例 6 1

参考例 6 0と同様にして、1 (4 ピペラジン 1 イル 2 トリフルオロメチルフェニル)エタノンを得た。F: 273。

参考例 6 2

参考例 6 0と同様にして、(±) trans 1 [4 (2.5 ジメチルピペラジン 1 イル)フェニル]エタノンを得た。F: 233。

参考例 6 3

参考例 6 0と同様にして、1 (2 ヒドロキシ 4 ピペラジン 1 イルフェニル)エタノンを得た。F: 221。

参考例 6 4

参考例 6 0と同様にして、1 (5 ニトロピリジン 2 イル)ピペラジンを得た。F: 209。

参考例 6 5

参考例 6 0と同様にして、(±) trans 4 (2.5 ジメチルピペラジン 1 イル)ベンズアルデヒドを得た。F: 219。

【0058】

参考例 6 6

4 フルオロベンズアルデヒドと1 (t アトキシカルボニル)ピペラジンのNMP溶液に炭酸カリウムを加え加熱した。以下常法により後処理精製して、4 [4 (t アトキシカルボニル)ピペラジン 1 イル]ベンズアルデヒドを得た。NMR1: 9.80 (1H.s), 3.37 3.40 (4H.m), 1.49 (9H.s)。

参考例 6 7

参考例 6 6と同様にして、2 クロロ 3 (4 t アトキシカルボニルピペラジン 1 イル)ピラジンを得た。NMR1: 7.91 (1H.d.J=2.4Hz), 3.58 3.61 (4H.m), 1.49 (9H.s)。

参考例 6 8

参考例 6 6と同様にして、1 (4 アセチル 2 クロロフェニル) 4 (t アトキシカルボニル)ピペラジンを得た。NMR1: 7.07 (1H.d.J=8.8Hz), 3.08 3.12 (4H.m), 1.49 (9H.s)。

参考例 6 9

参考例 6 6と同様にして、6 [4 (t アトキシカルボニル)ピペラジン 1 イル]ピリジン 3 カルバルデヒドを得た。NMR1: 9.80 (1H.s), 3.54 3.58 (4H.m), 1.49 (9H.s)。

参考例 7 0

参考例 6 6と同様にして、6 [4 メチルピペラジン 1 イル]ピリジン 3 カルバルデヒドを得た。NMR1: 9.78 (1H.s), 6.66 (1H.d.J=8.0Hz), 2.35 (3H.s)。

参考例 7 1

150℃で溶融させたピペラジンに2 クロロベンゾチアゾールを加え1時間した。以下常法により後処理精製して、(ベンゾチアゾール 2 イル)ピペラジンを得た。F: 220。

【0059】

参考例 7 2

60%水酸化ナトリウムとTHF混合物に、0℃冷却下、ジエチルホスホノ酢酸エチルを滴下し、更に4 [4 (t アトキシカルボニル)ピペラジン 1 イル]ベンズアルデヒドを滴下した。以下常法により後処理精製して、3 {4 [4 (t アトキシカルボニル)ピペラジン 1 イル]フェニル}アクリル酸エチルを得た。更に後記参考例 9 4と同様にして、3 {4 [4 (t アトキシカルボニル)ピペラジン 1 イル]フェニル}アロバン酸エチルを得た。NMR1: 4.12 (2H.q.J=7.2Hz), 2.87 (2H.t.J=7.6Hz), 1.48 (9H.s)。

参考例 7 3

参考例 7 2 と同様にして、3 {6 [4 (t アトキシカルボニル)ピペラジン 1 イル]ピリジン 3 イル}アロパン酸エチルを得た。NMR1: 6.60 (1H. d. J=8.8Hz), 4.12 (2H. q. J=7.2Hz), 2.56 (2H. t. J=7.6Hz)。

参考例 7 4

参考例 7 2 と同様にして、(±) trans 3 {4 [1 (t アトキシカルボニル) 2.5 ジメチルピペラジン 4 イル]フェニル}アロパン酸エチルを得た。EI: 390。

【0060】

参考例 7 5

参考例 4 9 及び後記製造例 5 と同様の方法により、3 {4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェニル}アロパン酸エチルを得た。NMR1 10  
6.97 (1H. d. J=8.4Hz), 4.12 (2H. q. J=7.2Hz), 2.89 (2H. t. J=7.6Hz)。

参考例 7 6

参考例 7 5 と同様にして、5 {4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}フェニル}ペンタン酸エチルを得た。NMR1: 6.97 (1H. d. J=8.8Hz), 4.12 (2H. q. J=7.2Hz), 2.31 (2H. t. J=7.2Hz)。

参考例 7 7

参考例 7 5 と同様にして、3 {6 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピペラジン 1 イル}ピリジン 3 イル}アロパン酸エチルを得た。NMR1: 6.97 (1H. d. J=8.8Hz), 4.12 (2H. q. J=7.2Hz), 2.84 (2H. t. J=7.6Hz)。

参考例 7 8

6 クロロニコチン酸メチルとピペラジンのDMF溶液を油浴温度120℃でして、6 ピペラジン 1 イルニコチン酸メチルを得た。F: 222。

参考例 7 9

2 ニトロ 5 フルオロフェノールより参考例 2 5 及び参考例 6 6 と同様の反応により、1 {3 ベンジルオキシ 4 ニトロフェニル} 4 (t アトキシカルボニル)ピペラジンを得た。NMR1: 8.01 (1H. d. J=8.4Hz), 5.22 (2H. s), 1.49 (9H. s)。

【0061】

参考例 8 0

1 {3 ベンジルオキシ 4 ニトロフェニル} 4 (t アトキシカルボニル)ピペラジンのメタノール THF混合溶液にパラジウム炭素を加え水素雰囲気下した。以下常法により後処理精製して得られた2 アミノ 5 [1 (t アトキシカルボニル)ピペラジン 4 イル]フェノールのメタノール溶液にオルトギ酸メチル、P トルエンスルホン酸を加え加熱した。以下常法により後処理精製して、6 {4 t アトキシカルボニルピペラジン 1 イル}ベンゾオキサゾールを得た。NMR1: 7.97 (1H. s), 3.15 3.19 (4H. m), 1.49 (9H. s)。

参考例 8 1

4.6 ジクロロピリミジンより参考例 6 0 及び参考例 4 9 と同様の方法により、4 クロロ 6 ピペラジン 1 イルピリミジンを得た。F: 199。

参考例 8 2

N-ベンジルイミノニ酢酸をTHF中、CDI及び5 アミノインドールと反応させ、4 ベンジル 1 (1H インドール 5 イル)ピペラジン 2.6 ジオンを得、次いでTHF中、水素化リチウムアルミニウムと反応させた。得られた化合物のエタノール溶液に濃塩酸、水酸化パラジウムを加え、3気圧の水素雰囲気下65時間反応させて、5 ピペラジン 1 イル 1H インドールを得た。EI: 201。

参考例 8 3

4 (2 クロロピリミジン 4 イル)ピペラジン 1 カルボアルデヒド及び2 (ジメチルアミノ)エタノールをカリウムt アトキシド存在下、DMF中反応して得られた化合物を、メタノール中に炭酸カリウム存在下、80℃で24時間反応させ、N,N ジメチル N {2 [(4 ピペラジン 1 イルピリミジン 2 イル)オキシ]エチル}アミンを得た。F: 252。

【0062】

参考例 8 4

4 [4 (t-ブトキシカルボニル)ピペラジン 1 イル]ベンズアルデヒド及び[3 (エトキシカルボニル)ナフチル]トリフェニルホスホニウムプロミドを、THF中t-ブトキシカリウム存在下反応させ、5 {4 [4 (t-ブトキシカルボニル)ピペラジン 1 イル]フェニル} 4-ペンテン酸エチルを得、次いで、後記参考例94と同様にして、5 {4 [4 (t-ブトキシカルボニル)ピペラジン 1 イル]フェニル}ペンタン酸エチルを得た。NMR1: 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 2.31 (2H, t, J=7.2Hz), 1.48 (9H, s)。

#### 参考例85

参考例84と同様にして、5 {6 {4 [6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン 2-カルボニル]ピペラジン 1 イル}ピリジン 3 イル}ペンタン酸エチルを得た。NMR1: 8.02 (1H, d, J=2.4Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 1.48 (9H, s)。

#### 参考例86

参考例84と同様にして、(±) trans 1 (t-ブトキシカルボニル) 4-[4 (4-エトキシカルボニルブチル)フェニル]-2,5-ジメチルピペラジンを得た。FN: 417。

#### 参考例87

2-プロモ-6-ヨードピリジン 3-オールを炭酸カリウム及び臭化ベンジルと反応させ、3-(ベンジルオキシ)-2-プロモ-6-ヨードピリジンを得、次いで、参考例45、製造例43、製造例5及び参考例94と同様に順次処理して、6 {4 [6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン 2-カルボニル]ピペラジン 1 イル}ピリジン 3-オールを得た。F: 421。

【0063】

#### 参考例88

2-プロモ-6 {4 [6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン 2-カルボニル]ピペラジン 1 イル}ピリジン 3-オールのDMF溶液に60%水素化ナトリウム及び4-プロモブタン酸エチルを加え室温で1時間反応させた。以下常法により後処理精製して、4 [(2-プロモ-6 {4 [6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン 2-カルボニル]ピペラジン 1 イル} 3-ピリジル)オキシ]ブタン酸エチルを得た。F: 535。

#### 参考例89

4-(2-クロロピリミジン 4-イル)ピペラジン 1-カルボアルデヒド及びベンジルアルコールより、参考例83、製造例5、参考例94及び参考例88と同様の方法により順次処理して、4 {4 {4 [6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン 2-カルボニル]ピペラジン 1 イル} 2-オキシ-1,2-ジヒドロピリミジン 1 イル}ブタン酸エチルを得た。F: 536。

#### 参考例90

4 [6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン 2-カルボニル] 1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジンに1.2-ジプロモエタン、2M 水酸化ナトリウム水溶液、テトラ n-ブチルアンモニウム硫酸水素塩及び水を加え、60℃で反応させた。反応液を冷却後、水及びクロロホルムを加え、不溶物を去した。以下常法により後処理精製して、1 [4 (2-プロモエトキシ)フェニル] 4 [6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン 2-カルボニル]ピペラジンを得た。F: 526。

【0064】

#### 参考例91

2,5-ジプロモピリジン及び2-(ジメチルアミノ)エタノールのDMF溶液にカリウムt-ブトキシドを加え、油浴温度100℃で3時間反応して、N {2 [(5-プロモピリジン 2-イル)オキシ]エチル} N,N-ジメチルアミンを得、更に参考例55と同様にして、N,N-ジメチル N {2 [(5-ピペラジン 1-イルピリジン 2-イル)オキシ]エチル}アミンを得た。F: 251。

#### 参考例92

2-(ベンジルオキシ)-6-プロモナフタレンを用い、参考例45、製造例43及び製造例5と同様に順次処理して、1 [6 (ベンジルオキシ)-2-ナフチル] 4 [6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン 2-カルボニル]ピペラジンを得た。この化合物をトリフルオロ酢酸に溶解し、氷冷下ペンタメチルベンゼンを加え、室温で2時間、更に油浴温度40℃で2時間反応して、6 {4 [6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン 2-カルボニル]ピペラジン 1 イル} 2-ナフトールを得た。F: 470。

## 参考例 9 3

6 ビリジン 3 カルボキサルテヒドのジオキサン溶液に酢酸パラジウムトリフェニルホスフィン、アクリル酸メチル及び炭酸セシウムを加え加熱還流した。以下常法により後処理精製して、3 (5 ホルミルビリジン 2 イル)アクリル酸メチルを得た。NMR1: 10.13 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=15.6Hz), 3.85 (3H, s)。

【0065】

## 参考例 9 4

3 (5 ホルミルビリジン 2 イル)アクリル酸メチルの酢酸エチル エタノール溶液にパラジウム炭素を加え水素雰囲気下 した。以下常法により後処理精製して、3 (5 ホルミルビリジン 2 イル)アロバン酸メチルを得た。NMR1: 10.29 (1H, s), 3.68 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.2Hz)。

10

## 参考例 9 5

(±) trans 4 (2.5 ジメチルビペラジン 1 イル)ベンズアルデヒドのアセトニトリル溶液にジ(t-ブトキシカルボニル)ジカルボネート及び4 ジメチルアミノビリジンを加えた。以下常法により後処理精製して、(±) trans 1 (t-ブトキシカルボニル) 4 (4 ホルミルフェニル) 2.5 ジメチルビペラジン 1 カルボン酸 t-ブチルを得た。F: 319。

## 参考例 9 6

フルオロ 4 ニトロベンゼン及び(±) trans 2.5 ジメチルビペラジンのNMP溶液を油浴温度120℃で3時間 して、(±) trans 2.5 ジメチル 1 (4 ニトロフェニル)ビペラジンを得、更に製造例5と同様にして、(±) trans 1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル] 2.5 ジメチル 4 (4 ニトロフェニル)ビペラジンを得た。F: 477。

20

## 参考例 9 7

6 クロロキノリン 1 オキシドの無水酢酸溶液に、3 オキソ酪酸メチルを加え、油浴温度40℃で30分間 して、得られた化合物を10%塩酸に加えて室温で反応させ、(6 クロロキノリン 2 イル)酢酸メチルを得た。この化合物を更に、参考例45、製造例43及び製造例5と同様に順次処理して、6 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル] ビペラジン 1 イル}キノリン 2 イル}酢酸メチルを得た。F: 527。

## 参考例 9 8

後記製造例10と同様にして、4 [N (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボニル] ビペラジン 1 イル}フェニル) N-メチルアミノ]アタン酸 エチルを得た。F: 547。

30

【0066】

## 製造例 1

2 オキソ 3 フェニルビペラジン 740 mgのTHF 20 ml溶液に水素化リチウムアルミニウム 638 mgを加え、3時間加熱還流した。反応液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を反応液中にゲルがなくなるまで加え、しばらく した後不溶物を 去した。溶媒を留去して得た粗製の2 フェニルビペラジンを、6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボン酸 500 mgのTHF 20 ml溶液に加えて、更にWSC塩酸塩 556 mg及びHOBt 260 mgを加えて、室温で2日間 した。反応液に酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (クロロホルム/メタノール)で精製し、無色無定型結晶(670 mg)を得た。この化合物をエタノールに溶解し、フマル酸 192 mgを加えてフマル酸塩とした後、エタノール 酢酸エチルから再結晶を行って、2 (3.4 ジメトキシフェニル) 6 (3 フェニルビペラジン 1 カルボニル)ビリジン 0.5フマル酸塩 607 mgを無色結晶として得た。

40

## 製造例 2

6 (3.4 ジメトキシフェニル)ビリジン 2 カルボン酸 500 mgのTHF 20 ml溶液に氷冷下、塩化オキサリル0.18 ml及びDMF 1滴を加えた。30分 後、反応液を、4 (4-メトキシフェニル)ビペラジン 370 mgのビリジン 10 ml溶液に氷冷下滴下した。室温まで昇温して更に30分 した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマト 50

グラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、更に酢酸エチル アセトニトリルから再結晶を行い、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 (4 メトキシフェニル)ピペラジン 370 mgを無色結晶として得た。

【0067】

#### 製造例 3

4 [4 (2 ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ピペラジン 1 カルボン酸 t ブチル 0.62 gを4M塩化水素/酢酸エチル溶液 15 ml中反応させた。溶媒を留去して得られた粗生成物 0.86 gのDMF 15 ml溶液に、WSC塩酸塩 0.34 g、HOBt 0.24 g及び6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 0.41 gを加え、室温下65時間反応させた。更にWSC塩酸塩 0.34 g、HOBt 0.24 g及びトリエチルアミン 0.50 mlを加え、室温下8.5時間 した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製後、得られた化合物をシュウ酸 106 mgにより造塩し、再結晶(エタノール)して、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 [4 (2 ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ピペラジン ニシュウ酸塩 253 mgを淡黄色結晶として得た。

#### 製造例 4

1 ベンジル 4 ベンゾイルピペリジン 4.50 gのピリジン 50 ml溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 3.00 gを加え、油浴温度80℃で1時間 した。室温まで冷却後、1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して得た1 ベンジルピペリジン 4 イル フェニル ケトン オキシム 3.50 gを、THF 50 mlに溶解し、油浴温度60℃で、水素化アルミニウムリチウム 6.50 gを徐々に加えた。そのまま30分 後、油浴温度80℃で30分加熱した。氷冷下、メタノール 10 ml及び無水硫酸ナトリウムを順次加えた。不溶物を 過し、液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製して得た4 (α アミノベンジル) 1 ベンジルピペリジン 1.03 gと、6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 1.00 gを用い、製造例 2 と同様の方法により、N [(1 ベンジルピペリジン 4 イル)(フェニル)メチル] 6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボキサミド 620 mgを無色結晶として得た。

【0068】

#### 製造例 5

6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 1.20 g、フェニル(ピリジン 4 イル)メチルアミン 850 mgのDMF 20 ml溶液に、WSC塩酸塩 960 mg、HOBt 800mg及びトリエチルアミン 0.72 mlを室温で加えた。2時間 後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、更に酢酸エチルから再結晶を行い、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [フェニル(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 1.25 gを無色結晶として得た。

#### 製造例 6

6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボン酸 500 mgのTHF 5 ml溶液に塩化オキサリル 0.34 ml及び触媒量のDMFを加え、室温で1時間 した。反応液の溶媒を留去し、残 留物をアセトニトリル 10 ml溶液とし、2.2 ジフェニルグリシン 440 mg、トリエチルアミン 0.80 ml及び4 (ジメチルアミノ)ピリジン 24 mgを加え、室温で16時間 した。不溶物を 取し、エタノールで洗浄して、無色結晶(199 mg)を得た。この化合物に1M塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた粗結晶をアセトニトリル及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、{[6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]アミノ}(ジフェニル)酢酸 119 mgを無色結晶として得た。

【0069】

## 製造例 7

6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [(2 ベンジルオキシフェニル)(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 5.25 gをトリフルオロ酢酸 40 mlに溶解させ、ベンタメチルベンゼン 4.39 gと室温~50℃で5日間 した。反応液を留去後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム エタノール)で精製して、更に再結晶(2 フロバノール)して、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [(2 ヒドロキシフェニル)(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 1.028 gを無色結晶として得た。

## 製造例 8

6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [(2 ヒドロキシフェニル)(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 0.25 gをDMF 5 mlに溶解させ、炭酸カリウム 0.15 g存在下、ヨウ化メチル 40 mlと室温で5時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、得られた化合物を4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し造塩した後、再結晶(エタノール)して、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N [(2 メトキシフェニル)(ピリジン 4 イル)メチル]ピリジン 2 カルボキサミド 一塩酸塩 157 mgを無色結晶として得た。

【0070】

## 製造例 9

N (1 ベンジル 4 フェニルピペリジン 4 イル) 6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボキサミド 250 mgのジクロロエタン 3 ml溶液に、クロロギ酸1 クロロエチル0.18 mlを室温で加えた。30分 した後、溶媒を留去し、メタノール10mlを加え30分 した。3M塩酸を加えエーテルで洗浄後、1M水酸化ナトリウムで塩基性とした。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製して得た生成物(150 mg)をメタノールに溶解し、フマル酸 40 mgを加え溶媒を留去した。得られた粗結晶をアセトニトリル エタノールから再結晶して、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N (4 フェニルピペリジン 4 イル)ピリジン 2 カルボキサミドのフマル酸塩 1.5水和物 53 mgを無色結晶性固体として得た。

## 製造例 10

6 (3.4 ジメトキシフェニル) N (4 フェニルピペリジン 4 イル)ピリジン 2 カルボキサミド 500 mgのメタノール 10 ml溶液に、35%ホルマリン水溶液 0.5 ml、酢酸 0.5 ml及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 300 mgを加えた。30分 後、更にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 100 mgを加え、30分 した。1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール アンモニア水)で精製して得た生成物(440 mg)をメタノールに溶解し、フマル酸 120 mgを加え、溶媒を留去した。アセトニトリル エタノールから再結晶して、6 (3.4 ジメトキシフェニル) N (1 メチル 4 フェニルピペリジン 4 イル)ピリジン 2 カルボキサミド 一塩酸塩 390 mgを無色結晶として得た。

【0071】

## 製造例 11

N [2 (トリメチルシリル)エトキシカルボニル] 1 ベンジル 4 メチル 4 ピペリジルアミン 1.35 gの1.4 ジオキサン 15 ml溶液に、1Mフッ化テトラアチルアンモニウム/THF溶液 5.0 mlを加え、油浴温度70℃で13時間 した。更に1Mフッ化テトラアチルアンモニウム/THF溶液 2.0 mlを加え、油浴温度70℃で1日間 した。反応液の溶媒を留去して得られた残 留に酢酸エチルを加え、1M 塩酸水溶液で抽出した。水層を炭酸水素ナトリウムで中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して、粗製の1 ベンジル 4 メチルピペリジン 4 イルアミンを得た。この化合物を

用い、以下、製造例1に記載のアミド化反応と同様にして、N(1ベンジル4メチル4ヒペリジン)6(3,4ジメトキシフェニル)ヒリジン2カルボキサミド一シュウ酸塩450m9を無色結晶として得た。

#### 製造例12

1ベンゾイルN(ベンジルオキシカルボニル)4(モルホリン4イルカルボニルメチル)ヒペリジン4イルアミン800m9のエタノール20ml溶液に、10%パラジウム炭素80m9及びギ酸アンモニウム300m9を加え、油浴温度70℃で17時間した。反応液から不溶物を去し、溶媒を留去して、粗製の1ベンゾイル4(モルホリン4イルカルボニルメチル)ヒペリジン4イルアミン549m9を淡黄色油状物として得た。水素化リチウムアルミニウム400m9とTHF10ml混合物の加熱還流下に、得られた化合物のTHF5ml溶液を滴下し、そのまま30分間加熱還流した。反応液を氷冷し、硫酸ナトリウム10水和物を反応液中にゲルがなくなるまで加え、しばらく後不溶物を去した。溶媒を留去して粗製の1ベンジル4[2(モルホリン4イル)エチル]ヒペリジン4イルアミン427m9を淡黄色油状物として得た。

6(3,4ジメトキシフェニル)ヒリジン2カルボン酸360m9のTHF5ml溶液に、塩化オキサリル0.25ml及び触媒量のDMFを加え、室温で15分間した。溶媒を留去して得られた残をTHF10mlに溶解し、先に得られた1ベンジル4[2(モルホリン4イル)エチル]ヒペリジン4イルアミン及びトリエチルアミン0.50mlを加え、室温で14時間した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムメタノール)で精製し、黄色無定型結晶(415m9)を得た。この化合物をメタノールに溶解し、フマル酸176m9を加えてフマル酸塩とした後、イソプロパノールから再結晶して、N[1ベンジル4[2(モルホリン4イル)エチル]ヒペリジン4イル]6(3,4ジメトキシフェニル)ヒリジン2カルボキサミドニフマル酸塩一水和物364m9を無色結晶として得た。

【0072】

#### 製造例13

1ベンジル4[6(3,4ジメトキシフェニル)ヒリジン2カルボニル]アミノ}ヒペリジン4カルボン酸メチル1.709のTHF30ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム500m9を加えた。油浴温度70℃でメタノール5mlを滴下し30分した。室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムメタノール)で精製し、更に再結晶(イソプロピルエーテル酢酸エチル)して、N(1ベンジル4ヒドロキシメチルヒペリジン4イル)6(3,4ジメトキシフェニル)ヒリジン2カルボキサミド720m9を無色結晶として得た。

#### 製造例14

6(3,4ジメトキシフェニル)N(4フェニルヒペリジン4イル)ヒリジン2カルボキサミド0.189をDMF3.5ml中、炭酸セシウム140m9の存在下、酢酸(2クロロメチル)フェニル70m9と室温にて20時間反応させた。常法により後処理をして得た粗生成物をTHF10ml中、1M水酸化ナトリウム水溶液3mlと室温～50℃で16.5時間反応させた。反応液を1M塩酸水溶液中に中性にした後、炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを約8とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン酢酸エチル)で精製し、更に再結晶(エタノールジエチルエーテル)して、6(3,4ジメトキシフェニル)N[1(2ヒドロキシベンジル)4フェニル4ヒペリジン]ヒリジン2カルボキサミド一水和物85m9を無色結晶として得た。

【0073】

#### 製造例15

6(3,4ジメトキシフェニル)ヒリジン2カルボン酸500m9のTHF10ml溶液に、CDI373m9を加え、油浴温度60℃で1時間した。反応液に0ベンジルヒドロキシルアミン塩

酸塩 367 mg及びトリエチルアミン 0.32 mlを加え、油浴温度60℃で3時間 した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、更に酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、N-ベンジルオキシ 6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド 566 mgを無色結晶として得た。

#### 製造例 16

N-ベンジルオキシ 6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド 400 mgのベンゼン 10 ml溶液に、10%パラジウム炭素 50 mg及びシクロヘキセン 5 mlを加え、油浴温度80℃で4時間 した。不溶物を 去し、溶媒を留去して得られた残 をエタノール 10 mlに溶解し、10%パラジウム炭素 40 mg及びギ酸アンモニウム 150 mgを加え、油浴温度70℃で2時間 した。不溶物を 去し、溶媒を留去して得られた残 に酢酸エチルを加え、1M水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を1M塩酸水溶液でpH 4に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残 をアセトニトリルから再結晶して、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-ヒドロキシピリジン-2-カルボキサミド 108 mgを微茶褐色結晶として得た。

【0074】

#### 製造例 17

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[フェニル(ピリジン-4-イル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド 1.00 gのジクロロメタン 10 ml溶液に、氷冷下でクロロ過安息香酸 400 mgを加え氷冷下30分 した。更に、クロロ過安息香酸 400 mgを加え、30分 した。更に、クロロ過安息香酸 400 mgを加えた後、室温まで昇温し30分 した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、次いで、アセトニトリル/酢酸エチルから再結晶して、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[フェニル(ピリジン-4-イル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド 1.25 gを無色結晶として得た。

#### 製造例 18

{N-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノ}酢酸メチル 620 mgのメタノール 10 ml溶液に、1M水酸化ナトリウム水溶液 3 ml及びTHF 10 mlを加え、室温で16時間 した。反応液に1M塩酸水溶液 3 mlを加え、溶媒を留去した。残 を水で洗浄し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶を行い、{N-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノ}酢酸 472 mgを無色結晶として得た。

【0075】

#### 製造例 19

シクロペンタノン 0.50 mlの酢酸 5 ml溶液に2-メトキシエチルアミン 0.32 ml及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 1.20 gを加え、室温で30分間 した。反応液にトルエンを加え、溶媒を留去し、得られた残 に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗製のN-(2-メトキシエチル)シクロペンチルアミンと、6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 400 mgを用い、製造例5と同様の方法により、N-シクロペンチル 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(2-メトキシエチル)ピリジン-2-カルボキサミド 215 mgを無色油状物として得た。

#### 製造例 20

2-クロロ 6-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ピラジン 0.71 gを4M塩酸/酢酸エチル溶液 15 ml中、室温で7時間 した。溶媒を留去し、2-クロロ 6-(ピペラジン-1-イル)ピラジン塩酸塩の粗生成物を得た。得られた粗生成物と6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 0.62 gを製造例5と同様の方法により、2-クロロ 6-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン 594 mgを淡



黄色結晶として得た。

【0076】

#### 製造例 2 1

1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 (ピリジン 4 イル)ビヘラジン 353 m9のジクロロメタン 10 ml溶液に、m クロロ過安息香酸 195 m9を加え5℃で1時間した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、次いで硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、次いで再結晶(エタノール/酢酸エチル)して、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 (1 オキシドピリジン 4 イル)ビヘラジン 1.5水和物 294 m9を淡黄色結晶として得た。 10

#### 製造例 2 2

1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 (4 ニトロフェニル)ビヘラジン 2.5 gのエタノール 70 ml及び水 25 ml混合溶液に塩化アンモニウム 0.15 gと還元鉄 3.1 gを加え、2時間加熱還流した。反応液をセライトを用いて過し、液を減圧濃縮し、得られた残に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、更にアセトニトリル/酢酸エチルより結晶化させ、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 (4 アミノフェニル)ビヘラジン 2.1 gを淡桃色結晶として得た。 20

【0077】

#### 製造例 2 3

6 プロモ 2.3 ジヒドロ 1.4 ベンゾジオキシン 500 m9のTHF 10 ml溶液に 78℃で1.6 M nブチリチウム/nヘキサン溶液 1.75 mlを加えた。78℃で1時間した後、ホウ酸トリメチル 0.78 mlを加え徐々に室温に昇温しながら15時間した。反応液の溶媒を留去し、残をジメトキシエタン 10 mlに溶解し、エタノール 2 ml、N(インダン 1 イル) 6 プロモピリジン 2 カルボキサミド 500 m9、酢酸パラジウム(II) 30 m9、トリフェニルホスフィン 150 m9及び炭酸ナトリウム 335 m9の水 2 ml溶液を加え、5時間加熱還流した。不溶物を去後、溶媒を留去して得られた残に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、更に酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、6 (2.3 ジヒドロ 1.4 ベンゾジオキシン 6 イル) N(インダン 1 イル)ピリジン 2 カルボキサミド 320 m9を無色結晶として得た。 30

#### 製造例 2 4

6 (4 ヒドロキシ 3 メトキシフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 320 m9のDMF 5 ml溶液に、氷冷下、(2 クロロエチル)ジメチルアミン塩酸塩 200 m9及び60%水素化ナトリウム 91 m9を加え、油浴温度80℃で1.5日間した。溶媒を留去し、得られた残に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/クロロホルム/メタノール)で精製し、茶褐色油状物 106 m9を得た。この化合物をエタノール 2 mlに溶解し、フマル酸 28 m9を加えてフマル酸塩とした後、エタノール/酢酸エチルから再結晶して、6 [4 (2 ジメチルアミノエトキシ) 3 メトキシフェニル] N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド・フマル酸塩 104 m9を無色結晶として得た。 40

【0078】

#### 製造例 2 5

6 (4 ヒドロキシ 3 メトキシフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 310 m9の2-ブタノン 10 ml溶液に、3 クロロメチルピリジン塩酸塩 170 m9及び炭酸カリウム 276 m9を加え、油浴温度60℃で13時間し、更に油浴温度80℃で1日間した。反応液の溶媒を留去し、得られた残に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 50

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン 酢酸エチル〜クロロホルム メタノール)で精製し、更に酢酸エチル ジイソプロピルエーテルから再結晶して、N インダン 1 イル 6 [3 メトキシ 4 (ピリジン 3 イルメトキシ)フェニル]ピリジン 2 カルボキサミド 110 mgを無色結晶として得た。

#### 製造例 2 6

6 (3 ヒドロキシ 4 メトキシフェニル) N (インダン 1 イル)ピリジン 2 カルボキサミド 360 mgのTHF 10 ml及びDMF 10 ml溶液にプロモ酢酸エチル 120 mg及び炭酸カリウム 690 mgを加え、50℃で5時間 した。溶媒を留去後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた粗生成物のエタノール 10 ml溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液 7 mlを加え室温で2時間反応させた。反応液に1M塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 留物を酢酸エチル ジエチルエーテルから再結晶して、{5 [6 (インダン 1 イルカルバモイル)ピリジン 2 イル] 2 メトキシフェノキシ}酢酸 245 mgを無色結晶として得た。

【0079】

#### 製造例 2 7

6 (3 ヒドロキシ 4 メトキシフェニル) N (インダン 1 イル)ピリジン 2 カルボキサミド 360 mgのTHF 10ml及びDMF 10 ml溶液に塩化2 ジメチルアミノエチル塩酸塩 144 mg及び炭酸カリウム 690 mgを加え、50℃で5時間 した。溶媒を留去後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 留物をジエチルエーテルで結晶化させた後、エタノール ジエチルエーテルから再結晶して、6 [3 (2 ジメトキシアミノエトキシ) 4 メトキシフェニル] N (インダン 1 イル)ピリジン 2 カルボキサミド 110 mgを無色結晶として得た。

#### 製造例 2 8

6 (3 アミノ 4 メトキシフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 1.00 gのピリジン 15 ml溶液に、氷冷下、塩化アセチル 0.22 mlの塩化メチレン 5 ml溶液を加えた。室温で1.5時間 後、溶媒を留去し、残 留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 留物をエタノールから再結晶して、6 (3 アセチルアミノ 4 メトキシフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 829 mgを無色結晶として得た。

【0080】

#### 製造例 2 9

6 (3 エチル 4 ビニルフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 205 mgのエタノール 5 ml溶液に、10%パラジウム炭素 30 mgを加え、常圧の水素雰囲気下、室温で17時間 した。不溶物を 去し、溶媒を留去し得られた残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン 酢酸エチル)で精製して、6 (3,4 ジエチルフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 186 mgを無色油状物として得た。

#### 製造例 3 0

6 (3 アミノ 4 メトキシフェニル) N インダン 1 イルピリジン 2 カルボキサミド 0.75 gのエタノール 10 ml溶液に、1H ベンゾトリアゾール 1 メタノール 312 mgを加え、室温で19時間 した。析出した黄色固体を 取り、THF 5 mlに懸濁させ、水素化ホウ素ナトリウム 74 mgを加えた。室温で1.5時間激しく 後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を留去した。残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン 酢酸エチル)で精製し、得られた化合物をエタノール中でシュウ酸塩として、N インダン 1 イル 6 (4 メトキシ 3 メチルアミノフェニル)ピリジン 2 カルボキサミド ーシュウ酸塩 一水和物 30 mgを無色結晶として得た。

【0081】

#### 製造例 3 1

6 (4-メトキシ-3-ニトロフェニル) N-インダン-1-イルピリジン-2-カルボキサミド 0.379 gのTHF 5 ml及びメタノール 5 ml溶液に、10%パラジウム炭素 0.40 gを加え、水素雰囲気中でした。65 mlの水素消費後、37%ホルムアルデヒド水溶液 1.96 ml及び酢酸 3 mlを加え、水素雰囲気下室温にてした。反応液をセライト過し、液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を留去した。残りに4M塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、溶媒を留去して得られた残りを熱ジイソプロピルエーテルで洗浄して、6 (4-メトキシ-3-ジメチルアミノフェニル) N-インダン-1-イルピリジン-2-カルボキサミド-塩酸塩二水和物 101 mgを淡褐色結晶として得た。

## 製造例 3 2

1 [6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-塩酸塩 327 mgのエタノール 6 ml溶液に、トリエチルアミン 0.28 ml及び2,4-ジクロロピリミジン 148 mgを加え、油浴温度90℃で2時間した。溶媒を留去後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、更にアセトニトリル/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、2-クロロ-4-{4-[6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン-1-水和物 70 mgを無色結晶として得た。

【0082】

## 製造例 3 3

4 {4-[6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}安息香酸 171 mgのTHF 5 ml溶液にCDI 63 mgを加え、60℃でした。さらにCDI 52 mgを2回に分けて加え、合計24時間60℃でした。反応液を室温まで冷却後、アンモニア水 0.25 mlを加え、6時間室温でし、更にアンモニア水 0.5 mlを加え、室温でした。析出した粗結晶を取り、メタノール/THFから再結晶して、4 {4-[6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ベンザミド 68 mgを無色結晶として得た。

## 製造例 3 4

4 {4-[6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニルカルバモイル]ピペラジン-1-カルボン酸 ベンジル 159 mgのエタノール 8 mlとTHF 8 mlの混合溶液にアルゴン雰囲気下、10%パラジウム炭素 18 mgを加えた。常圧水素雰囲気下、2時間室温で後、セライトを用いて過し、液を減圧濃縮した。残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水)で精製し、アセトニトリルから結晶化して、4 {4-[6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピペラジン-4-カルボキシアニリド 70 mgを無色結晶として得た。

【0083】

## 製造例 3 5

1 (ベンゾフラン-5-イル)-4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン 1.20 gのクロロホルム 5 ml溶液に0℃でトリフルオロ酢酸 5 mlを加え、室温に昇温した後1時間した。1 M水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた1 (ベンゾフラン-5-イル)ピペラジン 910 mgのうち、500 mgを用い、以下製造例 5 と同様にして、1 (ベンゾフラン-5-イル)-4-[6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン 420 mgを無色結晶として得た。

## 製造例 3 6

1 (4-アミノフェニル)-4-[6 (3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン 355 mgのDMF 3 ml溶液に、1-クロロ-2-(2-クロロエトキシ)エタン 130 mg、ヨウ化ナトリウム 77 mg及び炭酸カリウム 249 mgを加え、100℃で一晩した。室温まで冷却後、反応溶液を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、エタノール/ジエチルエーテルから

結晶化して、4 {4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル}フェニル)モルホリン 210 m9を黄色結晶として得た。

【0084】

#### 製造例 37

1 (4 アミノフェニル) 4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 211 m9のTHF 2.5 ml溶液に、メタンスルホンクロリド 63.5 m9及びトリエチルアミン 76.8  $\mu$ lを加え、室温で一晩 した。更にメタンスルホンクロリド 79 m9及びトリエチルアミン 103  $\mu$ lを2回に分けて加え、3時間室温で した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、酢酸エチル ジイソプロピルエーテルから結晶化して、4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル}メタンスルホンアニリド 175 m9を淡紫色結晶として得た。

#### 製造例 38

[(4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル}ベンゾイル)アミノ]酢酸エチル 233 m9に濃塩酸0.8 mlを加え、室温で一晩 した。反応液を減圧下濃縮後、2 フロバノール ジイソプロピルエーテルから結晶化して、[(4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル}ベンゾイル)アミノ]酢酸 塩酸塩を 取した。液を減圧下濃縮し、残 をヘキサンから結晶化して、[(4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル}ベンゾイル)アミノ]酢酸 1水和物88 m9を淡茶褐色結晶として得た。

【0085】

#### 製造例 39

2.5 ジクロロピラジン1.51 gのNMP 7.5 ml溶液に1 (t ブトキシカルボニル)ピベラジン 2.00 g及び炭酸カリウム2.00 gを加え100℃で1時間加熱 した。室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、2.73 gの2 クロロ 5 (4 t ブトキシカルボニルピベラジン 1 イル)ピラジンを得た。これを用いて以下製造例 35と同様にして、2 クロロ 5 (4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル)ピラジンを無色結晶として得た。

#### 製造例 40

2 クロロ 4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル}ピリミジン 1水和物 460 m9のメタノール 20 ml溶液に、10%パラジウム炭素 150 m9を加え、常圧水素雰囲気下、室温で23時間 した。不溶物を 去し、溶媒を留去し得られた残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、更にアセトニトリル ジイソプロピルエーテルから再結晶して、4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル}ピリミジン 83 m9を無色結晶として得た。

【0086】

#### 製造例 41

4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 1 (4 ヒドロキシフェニル)ピベラジン 297 m9に、[1.3]シオキソラン 2 オン 623 m9、炭酸カリウム147 m9を加え、100℃で1時間半 した。室温まで冷却後、反応液に水を加えさらに1M 塩酸を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、酢酸エチルから再結晶して、2 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル}フェノキシ)エタノール 41 m9を淡黄色結晶として得た。

#### 製造例 42

6 (4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル)ピリジン 3 オール 213 m9のDMF 5 ml溶液に、氷冷下、(2 クロロエチル)ジメチルアミン 塩酸塩 81 m9及び60%水素化ナトリウム 43 m9を加えた。油浴温度70℃で1時間 後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム〜クロロホルム メタノール)で精製して得た生成物(110 m9)をエタノールに溶解し、シュウ酸 40 m9を加えシュウ酸塩とした後、エタノールから再結晶して、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 [5 (2 ジメチルアミノエトキシ) 2 ピリジル]ピベラジン 2 シュウ酸塩 81 m9を無色結晶として得た。

【0087】

10

#### 製造例 4 3

4 [2 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル}フェノキシ)エチル]ピベラジン 1 カルボン酸 t ブチル 270 m9のクロロホルム 3 ml溶液に4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 0.427 mlを加え、2日間室温で した。さらにクロロホルム 2 ml と4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 1 mlを加え、室温で一晩 した。反応液にエタノールを加え、粗結晶を 取り、メタノールから再結晶して、1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 4 [4 (2 ピベラジン 1 イルエトキシ)フェニル]ピベラジン 4塩酸塩 3水和物114 m9を淡黄色結晶として得た。

#### 製造例 4 4

(±) trans 1 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 2.5 ジメチル4 (4 ニトロフェニル)ピベラジン 1.42 9のエタノール37 ml及び水13 ml混合溶液に塩化アンモニウム 0.16 9と還元鉄 1.66 9を加え、0.5時間加熱還流した。反応液をセライトを用いて 過し、液を減圧濃縮し、得られた残 に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム メタノール)で精製し、得られた化合物を4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し造塩後、溶媒を留去した。残 を酢酸エチルで洗浄して、(±) trans 4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル] 2.5 ジメチルピベラジン 1 イル}アニリン 2塩酸塩 2水和物 58 2 m9を淡黄色結晶として得た。

20

#### 製造例 4 5〜2 1 7

上記製造例の方法と同様にして、後記表 1〜1 7に示す製造例 4 5〜2 1 7の化合物をそれぞれ得た。製造例 1〜2 1 7の化合物の構造及び物理化学的データを表 1〜1 7に示す。

30

【0088】

#### 実施例 5 (化合物 A の α 型結晶の製造)

粗製の4 (4 {4 [6 (3.4 ジメトキシフェニル)ピリジン 2 カルボニル]ピベラジン 1 イル}フェニル)モルホリン (化合物 A) 5.0 9に酢酸エチル60 mlを加え、 下に還流温度付近まで加熱し溶解した。次いで、活性炭1.0 9を加え、更に 後、 過した。残 を酢酸エチル5 mlで洗浄した。液を加熱し析出した結晶を溶解後、放冷し、30℃で終夜 し、更に冷却し0℃で4時間 した。析出した結晶を 取り、減圧乾燥して、α型結晶3.97 9を得た。

40

#### 実施例 6 (化合物 A の β 型結晶の製造)

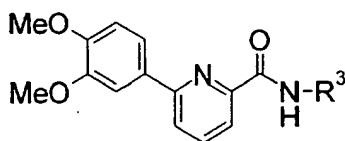
粗製の化合物 A 2.5 9にメタノール13 ml及びアセトン8 mlを加え、 下に還流温度付近まで加熱し溶解した。次いで、活性炭0.5 9を加え、更に 後、 過した。残 をメタノール3 mlで洗浄した。液を加熱し析出した結晶を溶解後、 しながら種晶としてα型結晶を少量加えた。 下、徐々に冷却し0℃で終夜 し析出した結晶を 取り、メタノールで洗浄後、減圧乾燥してα型結晶とβ型結晶の結晶混合物1.95 9を得た。得られた結晶混合物の1.0 9を用い、メタノール5 ml及びアセトン2 mlを加え、45℃で12時間、次いで20℃で12時間、更に1℃で12時間 した。結晶を 取り、メタノールで洗浄後、減圧乾燥して、β型結晶0.9 9を得た。

50

実施例 7 (化合物 A の  $\beta$  型結晶の製造)

化合物 A 380.10 g にエタノール 2680 ml、酢酸エチル 980 ml を加えた。下に還流温度付近まで加熱、溶解し、熱時 過した。紙及び 過器を酢酸エチル 100 ml で洗浄し、先の 液と合した。 液を加熱し析出した結晶を溶解後、65~70℃に しながら種晶として  $\beta$  型結晶を少量加えた。徐々に冷却後、40℃で終夜 し、更に徐々に冷却後、0℃で終夜 した。析出した結晶を 取し、エタノールで洗浄後、減圧乾燥して、 $\beta$  型結晶 359.85 g を得た。


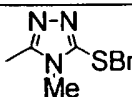
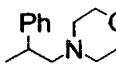
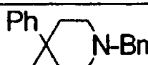
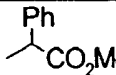
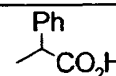
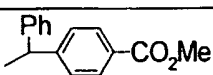
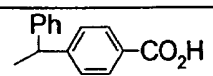
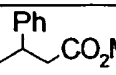
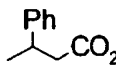
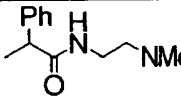
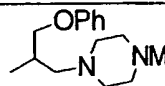
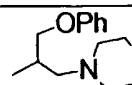


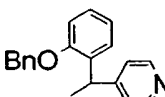
【表 1】



Ex	Syn	R <sup>3</sup>	Dat	Sal
4	4		NMR1: 13.41 (1H, s), 5.06 (1H, dd, J=9.3, 7.4Hz), 3.99 (3H, s); MP: 159-161	
5	5		NMR1: 8.58 (2H, d, J=4.3 Hz), 8.11 (1H, dd, J=7.8, 1.0Hz), 3.95 (3H, s) MP: 184-187	
6	6	-C(Ph) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	NMR2: 8.03(1H, t, J=7.8 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 3.94 (3H, s); MP: 209-212	
7	7		NMR2: 10.05 (1H, s), 6.44 (1H, q, J=9.2 Hz), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s); MP: 131-133	
8	8		NMR2: 6.72 (1H, d, J= 8.8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s); MP: 172-174	HCl
9	9		NMR2: 8.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 3.91 (3H, s), 2.23-2.17 (2H, m); MP: 195-203	Fum 1.5 H <sub>2</sub> O
10	10		NMR2: 8.19 (1H, d, J=8.3Hz), 3.92 (3H, s), 2.43(3H,s); MP: 197-201	Fum
11	11		NMR2: 7.91 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.13 (2H, s), 3.91 (3H, s); MP: 170-172	Ox
12	12		NMR2: 8.04 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.89 (3H, s), 2.76 (2H, m); MP: 112-116	2 Fum H <sub>2</sub> O
13	13		NMR1: 3.99 (3H, s), 3.84 (2H, d, J=5.8Hz), 3.52 (2H,s); MP: 120-122	
14	14		NMR2: 8.79 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.64 (2H, s); MP: 191-192	H <sub>2</sub> O
15	15	-OBn	NMR1: 7.81 (1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 5.10 (2H, s), 3.94 (3H, s); MP: 111-112	
16	16	-OH	NMR2: 7.99(1H, t, J=7.8Hz), 7.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.91 (3H, s); MP: 170-173	
17	17		NMR1: 8.11 (1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 6.34 (1H, d, J=7.3Hz), 3.95 (3H, s) MP:176-179	

【 0 0 8 9 】

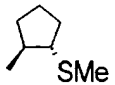
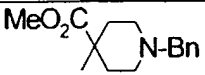
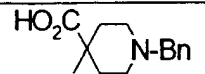
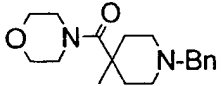
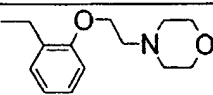
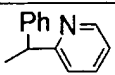
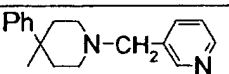
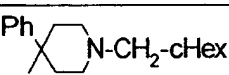
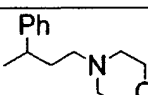
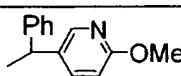
【表 2】

45	2		NMR1: 7.39 (1H, d, J=7.4 Hz), 5.70 (1H, dd, J=16.1 Hz, 7.8 Hz), 3.90 (3H, s); MP: 120-122	
46	2		NMR1: 7.52 (1H, s), 4.47 (2H, s), 3.34 (3H, s); MP: 146-148	
47	2		NMR2: 8.18 (1H, d, J=7.8Hz), 3.93 (3H, s), 3.60-3.51(4H,m); MP: 163-166	Fum MeCN
48	2		NMR1: 7.61 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 3.99 (3H, s), 3.53 (2H, s); MP: 177-179	
49	2		F:407	
50	18		NMR2: 8.05 (1H, t, J=7.8Hz), 570 (1H, d, J=8.3Hz), 3.91 (3H, s); MP: 224-226	
51	2		F: 483	
52	18		NMR2: 12.93 (1H, s), 6.46(1H, d, J=8.8Hz), 3.88 (3H, s); MP: 208-209	
53	5		F:421	
54	18		NMR2: 8.03 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.93 (3H, s), 3.07 (1H, dd, J=16.1, 6.9 Hz); MP: 181-182	
55	5		NMR2: 5.61 (1H,d,J=7.8Hz), 3.92 (3H, s), 2.36 (6H,s); MP: 185-187	1.5 Fum
56	5		NMR2: 8.16 (1H,d,J=7.8Hz), 3.83 (6H, s), 2.28 (3H,s); MP: 206-209	2 Fum
57	5		NMR2: 8.17 (1H,d,J=7.3Hz), 4.31-4.27 (2H,m) 3.84 (6H, s); MP: 141-142	Ox
58	5		NMR2: 6.46 (1H, d, J= 8.8 Hz), 3.89 (3H, s), 3.83 (3H, s); MP: 138-139	
59	5		NMR2: 7.12 (1H, d, J= 8.3 Hz), 6.63 (1H, d, J= 7.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.85 (3H, s); MP: 125-126	
60	5		F: 532	

【 0 0 9 0 】

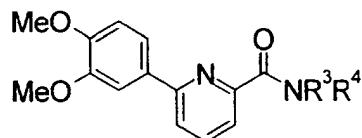




【表 3】

61	5		NMR1: 8.10 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.00 (3H, s), 3.06 (1H, m); MP: 112-113	
62	2		NMR1: 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.00 (3H, s), 3.51 (2H, s)	
63	18		NMR2: 12.52 (1H, s), 7.35-7.23 (5H, m), 3.93 (3H, s); MP: 237-240	
64	5		NMR1: 4.03 (3H, s), 3.70-3.68 (4H, m), 2.16-2.12 (2H, m); MP: 212-214	
65	5		NMR2: 7.85 (1H, dd, J=7.3, 1.9 Hz), 4.28 (2H, d, J=5.4 Hz), 3.91 (3H, s); MP: 170-173	Ox
66	5		NMR1: 7.92 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.36 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.13 (3H, s); MP: 167-169	
67	25		NMR1: 7.03 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.99 (3H, s), 3.54 (2H, s); MP: 189-190	
68	10		NMR1: 8.02 (1H, dd, J=6.8, 1.9 Hz), 4.00 (3H, s), 2.14 (2H, d, J=6.9 Hz); MP: 148-150	
69	1		NMR2: 8.02 (1H, m), 5.20 (1H, td, J=8.8, 5.4 Hz), 3.93 (3H, s); MP: 169-171	Ox
70	5		NMR1: 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.40 (1H, d, J=7.9 Hz), 3.95 (3H, s); MP: 144-146	

【0091】

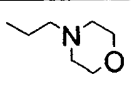
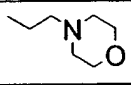


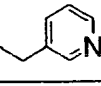


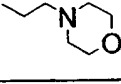

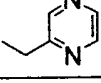

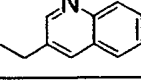

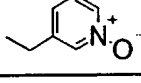

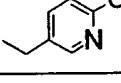

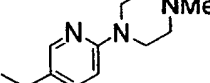

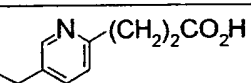
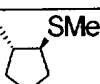
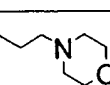
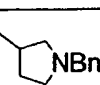

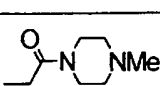
【表 4】



Ex	Syn	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dat	Sal
18	18		-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	F: 447 MP: 187-188	
19	19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		NMR1: 7.85 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.94 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=6.4 Hz); F: 385	

【0092】

【表 5】

71	19		-iBu	NMR2: 3.83 (3H, s), 3.06-2.98 (3H,m) 0.72 (3H,d, J=6.8Hz); MP: 187-192	Ox
72	19			F: 468 MP: 164-166	Ox
73	19			F: 531 MP: 137-138	
74	2		-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	F: 461	
75	2			NMR2(120°C): 7.50 (1H,dd, J= 6.3, 1.0Hz), 5.40(1H,m), 3.82 (3H, s); MP: 125-127	
76	19			F: 481; MP: 139-141	
77	19			F: 530; MP: 148-150	
78	21			F: 496; MP: 153-154	
79	19			EI: 513; MP: 133-134	
80	19			F: 578; MP: 161-164	
81	19 & 18			F: 552; MP: 117-120	
82	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		NMR1: 7.81 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.68-3.83 (2H, m); F: 431	
83	5			NMR2(120°C): 7.05 (1H, d, J= 8.0 Hz), 4.61 (1H, brs), 3.83 (6H, s); F: 531	
84	5			F:529 MP:149-153	Ox 1.5 H <sub>2</sub> O

【 0 0 9 3 】

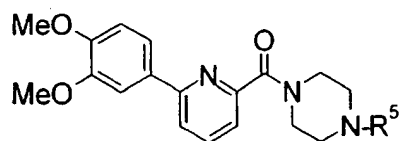
10

20

30

40

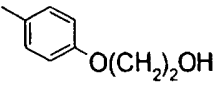
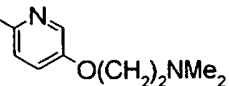
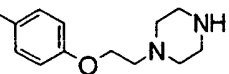
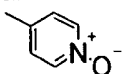


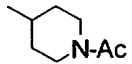
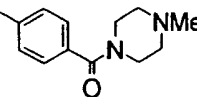
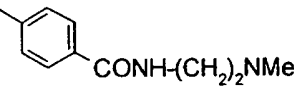
【表 6】



Ex	Syn	R <sup>5</sup>	Dat	Sal
2	2	4-OMe-Ph	NMR1: 7.84 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.96 (3H, s), 3.78 (2H, s); MP: 169-172	
3	3		NMR2: 3.85(3H, s), 3.82(3H, s), 3.13-3.16(4H, m), 2.79(6H, s); MP: 136-137	2 Ox
20	20		NMR2: 8.32(1H, s), 7.90(1H, s), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s); MP: 160-161	
21	21	4-NH <sub>2</sub> -Ph	NMR2: 8.28-8.30 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s); F: 421	1.5 H <sub>2</sub> O
22	22	4-Ac-Ph	NMR2: 4.62 (2H, br s), 3.85 (3H, s), 2.98-3.03 (4H, m); MP: 164-165	
32	32		NMR1: 8.10 (1H, d, J=6.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.43 (1H, d, J=6.3 Hz); MP: 98-100	H <sub>2</sub> O
33	33	4-CONH <sub>2</sub> -Ph	NMR2: 3.85 (3H, s), 7.03 (1H, br s), 7.68-7.79 (5H, m); MP: 237-240	
34	34		NMR2: 1.44-1.54 (2H, m), 3.85 (3H, s), 9.59 (1H, s); MP: 217-219	
35	35		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.69-6.71 (1H, m), 3.20-3.30 (4H, m); MP: 176-178	
36	36		NMR2: 3.69-3.73 (6H, m), 3.85 (3H, s), 6.85-6.91 (4H, m); MP: 129-130	
37	37	4-(NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Me)-Ph	NMR2: 2.88 (3H, s), 3.82 (3H, s), 9.28 (1H, s); MP: 168-170	
38	38		NMR2: 3.82 (3H, s), 8.55 (1H, t, J=5.8 Hz), 12.50 (1H, br s); MP: 114-117	H <sub>2</sub> O
39	39		NMR1: 8.11 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.69-3.80 (4H, m); MP: 160-162	
40	40		NMR1: 8.63 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=6.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz); MP: 138-139	


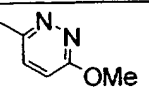
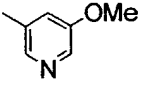
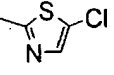
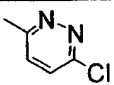
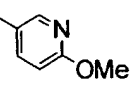
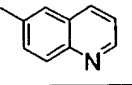
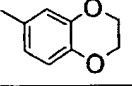
【 0 0 9 4 】

【表 7】

41	41		NMR2: 3.65-3.72 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.80 (1H, t, J=5.4 Hz); MP: 111-113	
42	42		NMR1: 6.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s), 2.91 (6H, s); MP: 144-147	2 Ox
43	43		NMR2: 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.68-7.72 (2H, m); MP: 155-158	4 HCl 3 H <sub>2</sub> O
85	2	4-NMe <sub>2</sub> -Ph	NMR1: 7.78(1H, dd, J= 8.3, 1.0 Hz), 3.96(3H, s), 2.53(3H, s); MP: 161-163	
86	5		NMR2: 3.85(3H, s), 3.82(3H, s), 3.05-3.08(4H, m), 2.79(6H, s); MP: 159-161	
87	5		NMR2: 8.36 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.09 (1H, d, J= 8.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s); MP: 122-124	
88	5		NMR2: 8.19 (2H, d, J= 5.9 Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.45-3.52 (4H, m); MP: 155-156	
89	5	2-Cl-4-OMe-Ph	NMR2: 7.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05 (1H, d, J =3.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz); MP: 155-156	
90	5	4-CN-Ph	NMR2: 8.06(1H, d, J=7.8Hz), 3.85 (3H, s), 3.47-3.54(4H, m); MP: 146-148	
91	5	4-CO <sub>2</sub> Et-Ph	NMR2: 3.86(3H, s), 3.45-3.51(4H, m), 1.29(3H, t, J=7.3Hz); MP: 112-114	
92	10	-CH <sub>2</sub> -(2-OH-3-OMe-Ph)	NMR1: 7.54 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 3.78 (2H, s), 2.76-2.66 (4H, m); MP: 155-158	
93	10		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.3Hz), 3.98 (3H, s), 2.09 (3H, s); MP: 120-122	
94	5& 20		NMR2: 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.75 (3H, d, J= 4.4 Hz); F: 530	2 HCl 2 H <sub>2</sub> O
95	5& 20		NMR2: 8.67 (1H, t, d= 5.4 Hz), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.80 (3H, s); F: 518	2 HCl 2 H <sub>2</sub> O
96	3	4-NHAc-Ph	NMR2: 1.99 (3H, s), 3.85 (3H, s), 9.71 (1H, s); MP: 201-203	
97	3	4-(NHCO-Ph)-Ph	NMR2: 3.82 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=9.3 Hz), 10.07 (1H, s); MP: 169-171	
98	37	4-(NHSO <sub>2</sub> -Ph)-Ph	NMR2: 3.82 (6H, s), 6.80-6.85 (2H, m), 9.85 (1H, s); MP: 187-189	

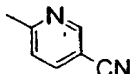
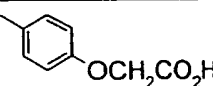
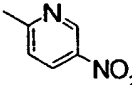

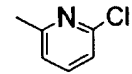

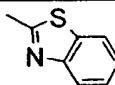
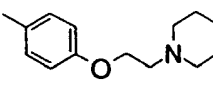
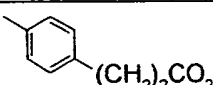
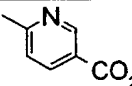
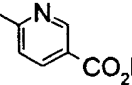

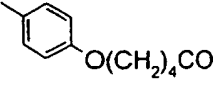
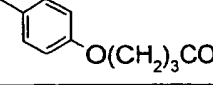
【 0 0 9 5 】

【表 8】

99	5		NMR2: 1.19 (6H, t, J=7.4 Hz), 2.72-2.75 (2H, m), 10.02 (1H, s); MP: 131-134	Ox
100	18	4-CO <sub>2</sub> H-Ph	NMR2: 3.86 (3H, s), 6.99 (2H, d, J=9.3 Hz), 12.32 (1H, br s); MP: 209-211	
101	5	4-OH-Ph	NMR2: 3.84 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.88 (1H, s); MP: 177-179	
102	5	4-NO <sub>2</sub> -Ph	NMR2: 3.86 (3H, s), 7.04 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.06-8.10 (3H, m); MP: 142-144	
103	5		NMR1: 7.05 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.04 (3H, s); MP: 171-172	
104	5		NMR1: 7.58 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.85 (3H, s), 3.40-3.28 (4H, m); MP: 158-159	
105	5		NMR1: 7.01 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.56-3.61 (4H, m); MP: 141-143	
106	5	3-Cl-4-OMe-Ph	NMR1: 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.86 (3H, s), 3.13-3.24 (4H, m); MP: 158-159	
107	5		NMR1: 7.57 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J=9.7 Hz), 3.86-3.74 (4H, m); MP: 161	
108	5	4-Ac-3-CF <sub>3</sub> -Ph	NMR2: 2.52 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.83 (1H, d, J=8.7 Hz); MP: 142-143	
109	5	3-F-4-OMe-Ph	NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.85 (3H, s), 3.13-3.24 (4H, m); MP: 155-156	
110	5		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.90 (3H, s), 3.24-3.11 (4H, m); MP: 179-181	
111	5		NMR1: 8.74 (1H, dd, J=4.4, 1.5 Hz), 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.50-3.38 (4H, m); MP: 144-145	
112	5		NMR2: 3.85 (3H, s), 4.03-4.21 (4H, m), 6.46-6.49 (2H, m); MP: 187-188	
113	5	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -Ph	NMR2: 3.85 (3H, s), 7.05-7.10 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=9.3 Hz); MP: 213-214	
114	3	4-Ac-3-OH-Ph	NMR2: 2.49 (3H, s), 3.86 (3H, s), 12.76 (1H, s); MP: 135-137	

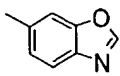
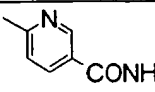
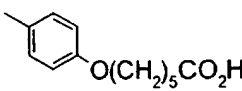
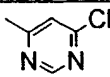
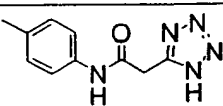
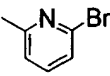
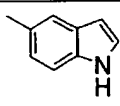
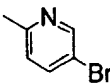
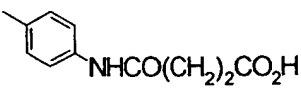
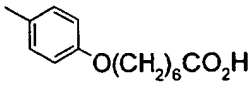
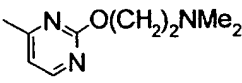
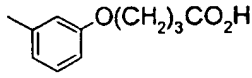
【 0 0 9 6 】

【表 9】

115	5		NMR1: 8.43 (1H, d, J=1.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.87-3.82 (4H, m); MP: 162-163	
116	18		NMR2: 3.84 (3H, s), 4.58 (2H, s), 12.90 (1H, br s); MP: 143-145	H <sub>2</sub> O
117	5		NMR1: 9.04 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.61 (1H, d, J=9.2 Hz); MP: 183-184	
118	3		NMR2: 2.56-2.59 (4H, m), 3.59 (3H, s), 9.78 (1H, s); MP: 140-142	
119	5		NMR1: 6.52 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.99 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.75-3.68 (4H, m); MP: 107-109	
120	5		NMR1: 8.15 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.55-3.64 (4H, m); MP: 140-142	
121	5		NMR1: 7.09-7.13 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.79-3.83 (4H, m); MP: 172-173	
122	27		NMR2: 1.71-1.76 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=4.9 Hz); MP: 161-165	1.5 Ox
123	35	2-Cl-4-Ac-Ph	NMR1: 7.04 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 2.56 (3H, s); MP: 164-165	
124	18		NMR2: 12.06 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=7.4 Hz), 2.73 (2H, t, J=7.6 Hz); MP: 169-171	
125	18		NMR2: 12.56 (1H, br), 8.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.3 Hz); MP: 220-222	
126	5		NMR1: 8.81 (1H, d, J=2.5 Hz), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.88 (3H, s); MP: 157-159	
127	5		NMR2: 1.20 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.82 (3H, s), 8.63-8.66 (1H, m); MP: 83-85	
128	18		NMR2: 1.59-1.73 (4H, m), 3.85 (3H, s), 12.02 (1H, s); MP: 79-81	H <sub>2</sub> O
129	18		NMR2: 2.32-2.39 (2H, m), 3.85 (3H, s), 12.11 (1H, br s); MP: 123-125	

【 0 0 9 7 】

【表 10】

130	35		NMR1: 7.98 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.3Hz), 3.28-3.41 (4H, m); MP: 151-153	
131	33		NMR2: 7.78 (1H, br), 7.16 (1H, br), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.87 (3H, s); MP: 243-244	
132	18		NMR2: 1.36-1.44 (2H, m), 3.85 (3H, s), 11.98 (1H, s); MP: 91-93	H <sub>2</sub> O
133	3	4-CH <sub>2</sub> OH-Ph	NMR2: 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.96 (1H, t, J=5.9 Hz); MP: 150-152	
134	5		NMR1: 8.41 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.98 (3H, s); MP: 119-120	
135	27	4-Ac-3-OMe-Ph	NMR2: 2.44 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.53 (1H, s); MP: 117-118	0.5 H <sub>2</sub> O
136	5		NMR2: 4.09 (2H, s), 10.23 (1H, s), 16.22 (1H, br); MP: 217-219	0.5 H <sub>2</sub> O
137	5		NMR1: 6.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.00 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.75-3.66 (4H, m); MP: 144-145	
138	5		NMR1: 7.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.31-3.18 (4H, m); MP: 193-194	
139	5		NMR1: 8.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.70-3.64 (4H, m); MP: 127-128	
140	18		NMR2: 3.85 (3H, s), 9.75 (1H, s), 12.09 (1H, br); MP: 167-170	
141	18		NMR2: 1.28-1.43 (4H, m), 3.85 (3H, s), 11.97 (1H, br s); MP: 102-109	H <sub>2</sub> O
142	5		NMR2: 4.53 (1H, t, J=4.9 Hz), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.31-3.18 (4H, m), 2.81 (6H, s); MP: 180-181	1.5 Ox
143	5	2-OMe-Ph	NMR2: 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.87-7.02 (4H, m); MP: 162-163	
144	5	3-OMe-Ph	NMR2: 3.72 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.48-6.50 (1H, m); MP: 180-181	
145	18		NMR2: 1.91 (2H, quintet, J=6.8 Hz), 3.85 (3H, s), 12.12 (1H, br s); MP: 109-112	

【 0 0 9 8 】

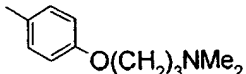
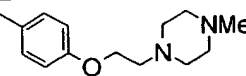
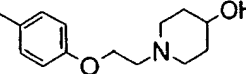
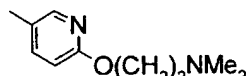
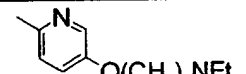
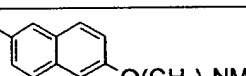
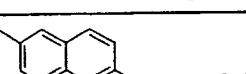
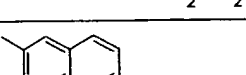
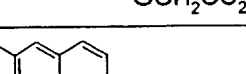
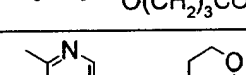
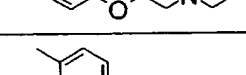
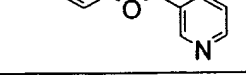
【表 1 1】

146	18		NMR2: 1.60-1.75 (4H, m), 3.85 (3H, s), 12.03 (1H, br); MP: 119-120	H <sub>2</sub> O
147	18		NMR2: 1.37-1.45 (2H, m), 3.85 (3H, s), 11.98 (1H, s); MP: 97-99	
148	18		NMR2: 11.97 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=7.4Hz), 2.22 (2H, t, J=6.9Hz); MP: 159-161	
149	18		NMR2: 6.13 (1H, d, J=7.3 Hz), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.21 (1H, t, J=7.6 Hz); MP: 182-185	
150	18		NMR1: 7.93 (1H, d, J=2.9 Hz), 3.97 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.57 (1H, t, J=7.1 Hz); MP: 122-124	
151	27		NMR2: 1.22 (6H, t, J=7.3 Hz), 3.45-3.48 (2H, m), 3.82 (3H, s); MP: 97-99	Ox H <sub>2</sub> O
152	18		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.8Hz), 6.63 (1H, d, J=8.8Hz), 2.61 (2H, t, J=7.3Hz); MP: 190-191	
153	18		NMR2: 1.97 (2H, quintet, J=6.8 Hz), 3.82 (3H, s), 12.11 (1H, s); MP: 133-134	
154	18		NMR2: 1.66-1.80 (4H, m), 3.82 (3H, s), 12.01 (1H, s); MP: 176-178	
155	18		NMR2: 1.42-1.50 (2H, m), 3.82 (3H, s), 12.11 (1H, br); MP: 129-130	
156	18		NMR1: 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 6.62 (1H, d, J=8.8Hz), 2.36 (2H, t, J=6.8Hz); MP: 158-160	
157	33	4-(CONHMe)-Ph	NMR2: 2.75 (3H, d, J=3.5 Hz), 3.85 (3H, s), 8.13-8.18 (1H, m); MP: 140-141	
158	18		NMR1: 7.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.00 (3H, s), 3.95 (3H, s), 2.65 (1H, t, J=7.1 Hz); MP: 189-191	
159	36		NMR2: 1.45-1.52 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.83-6.88 (4H, m); MP: 135-137	0.5 H <sub>2</sub> O

【 0 0 9 9 】

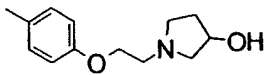

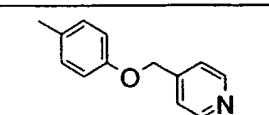
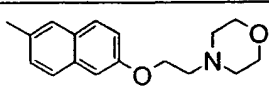
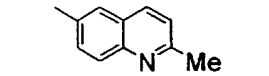
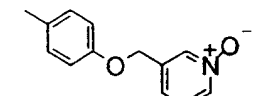
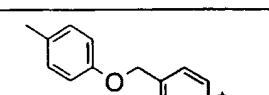
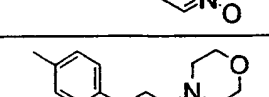
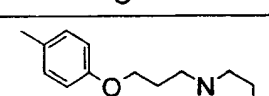
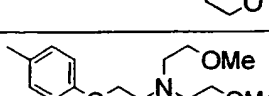
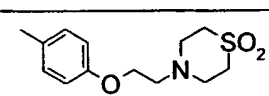

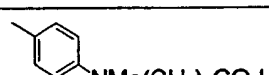


【表 1 2】

160	5	4-NEt <sub>2</sub> -Ph	NMR2: 1.30 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.23 (4H, q, J=7.0 Hz), 3.82 (3H, s); MP: 84-87	
161	33	4-(CONMe <sub>2</sub> )-Ph	NMR2: 2.95 (6H, s), 3.82 (3H, s), 7.32 (2H, d, J=8.3 Hz); MP: 81-83	H <sub>2</sub> O
162	27		NMR2: 2.80 (6H, br s), 3.85 (3H, s), 6.85-6.95 (4H, m); F: 505	Ox H <sub>2</sub> O
163	27		NMR2: 2.71 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=5.3 Hz); MP: 183 (dec)	Ox H <sub>2</sub> O
164	27		NMR2: 1.33-1.42 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=3.9 Hz); MP: 143-144	
165	5		NMR2: 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.78 (6H, s); MP: 114-115	Ox H <sub>2</sub> O
166	42		NMR1: 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.59-3.54 (4H, m), 1.07 (6H, t, J=7.2 Hz); F: 520	HCl 2 H <sub>2</sub> O
167	42		NMR2: 7.28 (1H, d, J=1.9 Hz), 3.87 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.80 (6H, s); MP: 195-198	Ox 0.5 H <sub>2</sub> O
168	42		NMR2: 6.97 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.71 (2H, s), 1.31 (3H, t, J=7.3 Hz); MP: 140-142	
169	18		NMR2: 4.74 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.35-3.25 (4H, m); MP: 198-200	
170	18		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=7.4 Hz); MP: 153-154	
171	42		NMR2: 7.35 (1H, dd, J=9.0, 3.4 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.78-2.76 (4H, m); MP: 163-165	Ox 0.5 H <sub>2</sub> O
172	27		NMR2: 3.82 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.94 (4H, s); MP: 137-139	
173	27		NMR2: 1.12-1.23 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.90-6.97 (4H, m); MP: 202-205	Ox 0.5 H <sub>2</sub> O

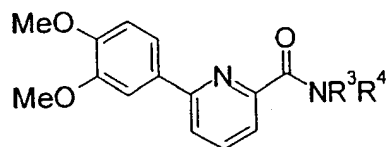
【 0 1 0 0 】

【表 1 3】

174	27		NMR2: 2.15 (1H, br), 3.82 (3H, s), 4.23 (2H, t, J=5.3 Hz); F: 533	2 Ox
175	27		NMR2: 3.30 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.00-4.02 (2H, m); MP: 104-108	
176	27		NMR2: 3.82 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.93 (4H, s); MP: 140-142	
177	42		NMR2: 7.37 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 4.28 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s); MP: 167-173	Ox 0.5 H <sub>2</sub> O
178	18		NMR2: 8.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.91 (3H, s); MP: 135-140	2 HCl 2 H <sub>2</sub> O
179	27		NMR2: 5.06 (2H, s), 6.94 (4H, s), 8.28 (1H, br s); MP: 147-148	
180	27		NMR2: 3.82 (3H, s), 5.05 (2H, s), 8.19-8.23 (2H, m); MP: 182-183	
181	27		NMR2: 3.82 (3H, s), 4.13-4.16 (2H, m), 6.88-6.95 (4H, m); MP: 109-111	1.5 Ox
182	27		NMR2: 2.15-2.23 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.96-7.02 (2H, m); MP: 213-217	2 HCl 1.5 H <sub>2</sub> O
183	27		NMR2: 3.28 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=5.4 Hz); F: 579	2 Ox
184	27		NMR2: 3.82 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz); MP: 106-109	2 Ox 2 H <sub>2</sub> O
185	18		NMR2: 1.93 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.85 (3H, s), 5.51 (1H, br); MP: 165-170	3 HCl
186	18		NMR2: 2.79 (3H, br s), 3.85 (3H, s), 12.06 (1H, s); MP: 138-139	H <sub>2</sub> O

【 0 1 0 1 】

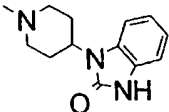
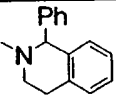
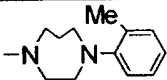
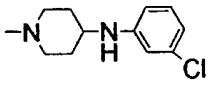
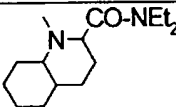

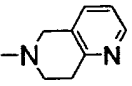
【表 14】



Ex	Syn	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Dat	Sal
1	1		NMR2: 7.63-7.73 (2H, m), 4.52 (1H, m), 2.77-3.33 (4H, m); MP: 180-181	0.5 Fum
44	44		NMR2: 8.09-7.93 (2H, m), 7.76-7.64 (2H, m), 1.02 (3H, d, J=6.3 Hz); MP: 205-210	2 HCl 2 H <sub>2</sub> O
187	5		NMR2: 7.08 (1H, dd, J = 8.3, 3.0 Hz), 6.98-6.94 (2H, m), 4.08-4.01 (1H, m); MP: 147-148	
188	1		NMR2: 7.93 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.86 (3H, s), 2.09 (1H, m); MP: 173-176 (dec.)	Fum
189	3		NMR2: 1.10-1.13 (3H, m), 1.31-1.37 (3H, m), 2.44 (3H, s); MP: 134-135	
190	18		NMR2: 0.96-0.99 (3H, m), 3.82-3.84 (6H, m), 7.05-7.11 (2H, m); MP: 160-162	
191	18		NMR2: 0.95-0.98 (3H, m), 1.93-1.96 (2H, m), 3.81-3.84 (6H, m); MP: 124-127	3 H <sub>2</sub> O
192	5		NMR2: 8.50 (1H, d, J=2.0 Hz), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.33-1.14 (6H, m); MP: 93-99	
193	36		NMR1: 7.87-7.66 (3H, m), 3.06-3.03 (4H, m), 1.12-1.04 (3H, m); MP: 167-172	
194	21		NMR2: 3.81 (3H, s), 5.24 (2H, s), 8.58-8.60 (2H, m); MP: 171-174	

【0102】

【表 1 5】

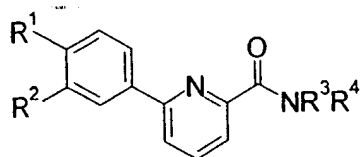
195	2		NMR1: 7.86 (1H, t, J=7.8 Hz), 4.71-4.65 (1H,m), 3.91(3H,s); MP: 220-223	
196	2		NMR1: 6.89 (1H, d, J=8.4Hz), 3.96 (3H, s), 3.63(1H,s); MP: 162-164	
197	2		NMR1: 7.73 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.29 (2H, m), F: 432	
198	5		NMR1: 7.74 (1H, dd, J=8.3, 1.0 Hz), 4.68 (1H,m), 3.94 (3H,s); MP: 144-146	
199	5		NMR1: 7.78(1H, dd, J= 7.8, 0.9 Hz), 3.95 (3H, s), 1.16 (3H, t, J=6.8Hz); F: 480	
200	5		NMR1: 7.71 (1H, m), 3.94 (3H, s), 2.86 (1H, m); F: 432	
201	5		NMR2: 3.01-3.12 (2H, m), 4.85-4.89 (2H, m), 8.39-8.42 (1H, m); MP: 77-79	

10

20

【 0 1 0 8 】

【表 16】



Ex	Syn		NR³R⁴	Dat	Sal
23	23			NMR1: 7.77(1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 5.76(1H, q, J=8.3 Hz), 4.29(4H, s); MP: 115-117	
24	24			NMR2: 8.00 (1H, dd, J= 7.8, 1.0Hz), 5.59(1H, q, J=8.3Hz), 2.42 (6H, s); MP: 155-157	Fum
25	25			NMR1: 7.80 (1H, dd, J= 7.8, 1.0Hz), 5.71(1H, q, J=7.8Hz), 5.20 (2H, s); MP: 129-131	
26	26			NMR2: 12.95 (0.4H, brs), 5.60 (1H, q, J= 8.5 Hz), 3.83 (3H, s); MP: 184-185	
27	27			NMR2: 5.59 (1H, q, J= 8.3 Hz), 3.81 (3H, s), 2.20 (6H, s); MP: 121-122	
28	28			NMR2: 7.13 (1H, d, J= 8.8 Hz), 5.60 (1H, q, J= 8.3 Hz), 3.88 (3H, s), 2.11 (3H, s); MP: 175-176	
29	29			NMR1: 7.91 (1H, t, J=7.8 Hz), 5.73 (1H, q, J=8.3 Hz), 2.01 (2H, q, J=8.3 Hz); F: 371	
30	30			NMR2: 5.56 (1H, q, J= 8.0 Hz), 3.82 (3H, s), 2.76 (3H, s); F: 374	Ox H₂O
31	31			NMR2: 5.61 (1H, q, J= 8.3 Hz), 4.01 (3H, s), 3.33 (6H, s); F: 388	HCl 2 H₂O
202	23			NMR2: 9.02 (1H, d, J= 8.8 Hz), 5.64 (1H, q, J= 8.8 Hz), 3.81 (3H, s); F: 345	HCl
203	23			NMR2: 9.05 (1H, d, J= 8.8 Hz), 5.63 (1H, dt, J= 8.3, 8.8 Hz), 3.83 (3H, s); F: 345	

【0104】

【表 17】

204	23			NMR2: 9.11(1H, d, J=9.2Hz), 6.08 (2H, s), 5.65 (1H, dt, J=8.8, 9.2Hz); MP: 145-148	
205	5			F: 451	
206	5			F: 451	
207	5			NMR1: 7.91 (1H, t, J=7.8 Hz), 5.76 (1H, q, J=8.3 Hz), 2.32 (3H, s); F: 343	
208	5			FN: 388	
209	5			F: 500 MP: 154-157	Ox H <sub>2</sub> O
210	5			NMR1: 7.76 (1H, dd, J= 8.3, 1.0Hz), 2.53 (3H, s), 0.32-0.38 (2H, m); MP: 142-144	
211	5			NMR1: 8.08 (1H, d, J= 2.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8Hz), 2.53 (3H, s); MP: 168-170	
212	5			NMR1: 7.07 (1H, d, J= 8.8 Hz), 6.62 (1H, t, J=74.8Hz), 2.54 (3H, s); MP: 160-162	
213	5			F: 529 MP: 168-170	
214	29			F: 361	
215	29			NMR1: 6.91 (1H, d, J= 8.2 Hz), 5.71(1H,s), 3.93 (3H, s)	
216	29			F: 360	
217	25			NMR2: 8.64(1H, d, J=1.5Hz), 3.93 (3H, s), 2.04-1.94(1H,m) MP: 137-138	

【図面の簡単な説明】

【0105】

【図1】4(4(4(6(3,4ジメトキシフェニル)ピリジン 2カルボニル]ピペラジン 1イル}フェニル)モルホリンのα型結晶の粉末X線回折図。

【図2】4(4(4(6(3,4ジメトキシフェニル)ピリジン 2カルボニル]ピペラジン 1イ

10

20

30

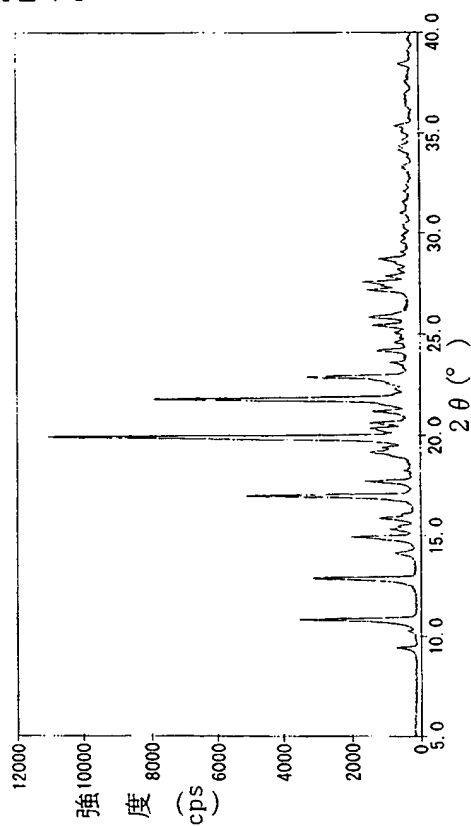
40

ル}フェニル)モルホリンの $\alpha$ 型結晶の熱分析図。

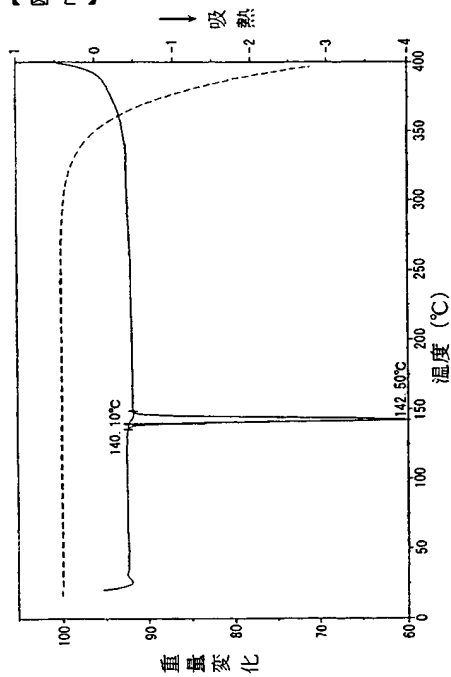
【図3】4(4(4[6(3,4ジメトキシフェニル)ピリジン 2カルボニル]ピペラジン 1イル}フェニル)モルホリンの $\beta$ 型結晶の粉末X線回折図。

【図4】4(4(4[6(3,4ジメトキシフェニル)ピリジン 2カルボニル]ピペラジン 1イル}フェニル)モルホリンの $\beta$ 型結晶の熱分析図。

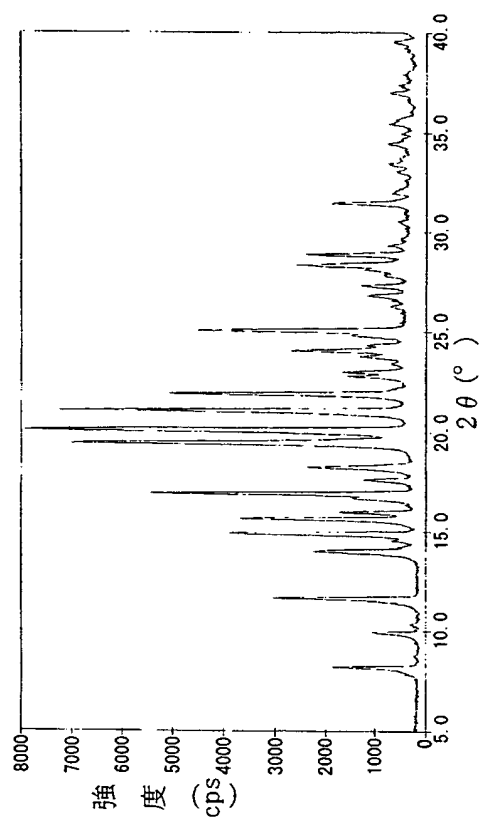
【図1】



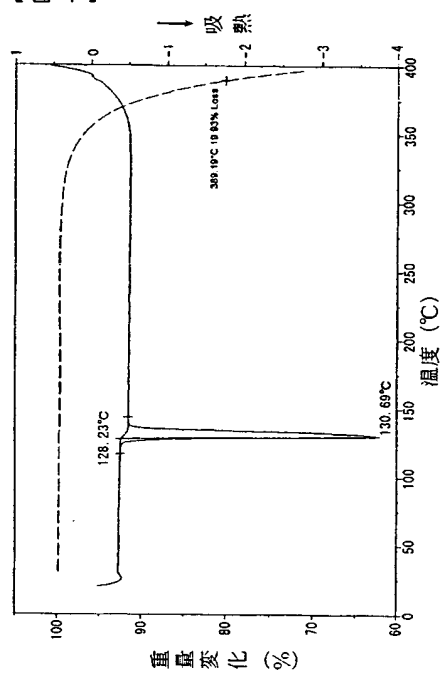
【図2】



【図 3】



【図 4】





## フロントページの続き

(51)Int. Cl. 7

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4523	A 6 1 K 31/4523	
A 6 1 K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/497	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/501	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 D 213/89	C 0 7 D 213/89	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 1 2 区
C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(72)発明者 貝沢 弘行  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 宅和 知文  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 塚本 一成  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 瀬尾 竜志  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 八尋 清  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 小林 幹  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 竹内 誠  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 吉田 信也  
茨城県高萩市大字赤浜字松久保 1 6 0 - 2 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 中村 はるか  
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C055 AA01 AA17 BA01 BA03 BA16 BA58 BB08 BB10 CA01 DA01  
DA28 DB08  
4C063 AA01 BB01 BB09 CC12 CC14 CC29 CC34 CC41 CC62 CC76  
CC82 CC92 DD10 DD12 EE01  
4C065 AA05 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL01 PP12  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC28 BC31 BC37 BC42 BC48 BC50  
BC60 BC84 GA02 GA07 GA08 GA10 GA15 GA16 MA01 MA04

MA13 MA17 MA23 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55  
MA59 MA63 MA66 NA14 NA15 ZA59 ZC20